

12 **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

21 Anmeldenummer: 89122396.8

51 Int. Cl. 5: **C07C 279/14, A61K 31/195,**
C07C 237/42, C07K 5/06,
C07C 257/18, C07D 211/62,
A61K 31/445

22 Anmeldetag: 05.12.89

Patentsprüche für folgende Vertragsstaaten:
 ES + GR.

30 Priorität: 08.12.88 CH 4543/88
 11.10.89 CH 3703/89

43 Veröffentlichungstag der Anmeldung:
 13.06.90 Patentblatt 90/24

64 Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE

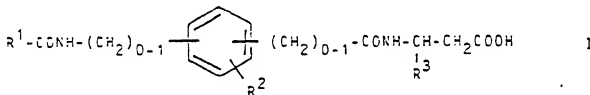
71 Anmelder: **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG**
 Postfach 3255
 CH-4002 Basel(CH)

72 Erfinder: **Alig, Leo, Dr.**
 Liebrütstrasse 32
 CH-4303 Kaiseraugst(CH)
 Erfinder: **Edenhofer, Albrecht, Dr.**
 Rudolf Wackernagelstrasse 35
 CH-4125 Riehen(CH)
 Erfinder: **Müller, Marcel, Dr.**
 Quellenweg 10
 CH-4402 Frenkendorf(CH)
 Erfinder: **Trzeciak, Arnold**
 Talstrasse 54
 D-7860 Schopfheim(DE)
 Erfinder: **Weller, Thomas, Dr.**
 Riehenring 71
 CH-4058 Basel(CH)

74 Vertreter: **Lederer, Franz, Dr. et al**
 Van der Werth, Lederer & Riederer
 Patentanwälte Lucile-Grahn-Strasse 22
 D-8000 München 80(DE)

59 **Neue Benzoesäure- und Phenyllessigsäurederivate, ihre Herstellung und Verwendung als Heilmittel.**

EP 0 372 486 A2 67 Die Verbindungen der Formel



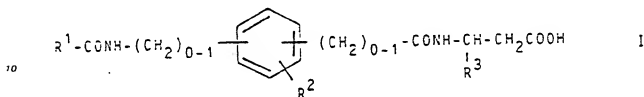
worin R¹, R² und R³ die in der Beschreibung angegebene Bedeutung haben, können als Heilmittel zur Therapie und Prophylaxe von Erkrankungen wie Thrombose, Hirn- oder Herzinfarkt, Entzündungen und Arteriosklerose sowie zur Behandlung von Tumoren verwendet werden.

Neue Benzoesäure- und Phenyllessigsäurederivate, ihre Herstellung und Verwendung als Heilmittel

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Benzoesäure- und Phenyllessigsäurederivate, Verfahren zu deren Herstellung pharmazeutische Präparate, die solche Verbindungen enthalten, sowie die Verwendung dieser Verbindungen bei der Herstellung pharmazeutischer Präparate.

Die Erfindung betrifft insbesondere Benzoesäure- und Phenyllessigsäurederivate der Formel

5

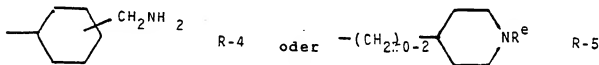


10

worin R^1 eine Gruppe der Formel

- 15 $-C(H,R^3)-(CH_2)_n-NH-R^b$ ($R-1$)
 $-(T)_1$ oder $o-C_6H_4-CH_2NH-R^c$ ($R-2$)
 $-(T)_1$ oder $o-C_6H_4-(NH)_1$ oder $o-C(NH)NH_2$ ($R-3$)

20



25

R^a H, NH_2 , $-NHCOO-C_{1-4}$ -Alkyl, $-NH-Z$ oder $-NHCOCH_2N(Y)-CH_2CH_2NH-Y$, und n 1-6 oder, falls R^a H ist, n

auch 0 sein kann,

Y H, Boc oder Z;

R^b H, Amidino oder $-C(NH)-(CH_2)_{0-3}-CH_3$;

30 R^c H oder Amidino;

T $-CH_2-$, $-CH=CH-$ oder $-C(H,R^d)-CH_2-$ ist;

R^d die gleiche Bedeutung wie R^a hat oder $-NHCO$ -phenyl, $-NHCO$ -phenylen- N_2 oder $-NHSO_2$ -Aryl ist;

R^e H oder Amidino;

R^f H, $-CONH_2$, $-COR^f$, $COOR^g$ oder Aryl;

35 R^f der Rest einer über die Aminogruppe gebundenen α -Aminocarbonsäure oder eines Esters oder Amids davon;

R^g H oder nieder-Alkyl;

R^h H, CH_3 , OCH_3 , NO_2 , Halogen, NH_2 , $NHCO$ -phenylen- $COOH$, $-NHCO(CH_2)_1-4-COOH$, OR^h ,

$-CH_2CH_2OR^h$, $-CH_2CH_2OCH_2CH_2OR^h$, oder $-CH_2COOR^h$; und

40 R^h H oder nieder-Alkyl ist,

sowie Hydrate oder Solvate und physiologisch verwendbare Salze davon.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung bezeichnet Me Methyl, Bzl Benzyl, tBu t-Butyl, Boc t-Butoxycarbonyl, Z Benzyloxycarbonyl, Arg L-Arginyl, Orn L-Ornithyl, Val L-Valyl, Phe L-Phenylalanyl, Leu L-Leucyl, Ileu L-Isoleucyl, Ser L-Seryl, Thr L-Threonyl, Gly Glycyl, Ala L-Alanyl, Asp L-Aspartyl.

45 Aryl bezeichnet mono- oder bicyclische Reste wie Phenyl, Toly und α - oder β -Naphthyl.

Beispiele von über die Aminogruppe gebundenen α -Aminocarbonsäuren sind Val, Phe, Leu, Ileu, Ser, Thr, N-Isopropyl-Gly, β -Cyclohexyl-Ala, β -(1-Naphthyl)-Ala und Cycloleucin

Die Verbindungen der Formel I können solvatisiert, insbesondere hydratisiert sein. Die Hydratisierung kann im Zuge des Herstellungsverfahrens erfolgen oder allmählich als Folge hygroskopischer Eigenschaften einer zunächst wasserfreien Verbindung der Formel I auftreten.

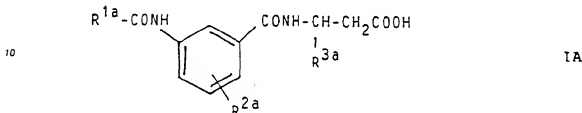
50

Beispiele von physiologisch verwendbaren Salzen der Verbindungen der Formel I sind Salze mit physiologisch verträglichen Mineralsäuren, wie Salzsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure, oder mit organischen Säuren, wie Methansulfonsäure, Essigsäure, Trifluoressigsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure oder Salicylsäure. Die Verbindungen der Formel I können auch Salze mit physiologisch verträglichen Basen bilden. Beispiele solcher Salze sind Alkalimetall-, Erdalkalimetall-, Ammonium- und

Alkylammoniumsalze, wie das Na-, K-, Ca- oder Trimethylammoniumsalz. Verbindungen der Formel I, die eine Amino-, Amidino- oder Guanidino-Gruppe enthalten, können in Form von Zwitterionen vorliegen.

Die Verbindungen der Formel I, die ein oder mehrere asymmetrische C-Atome enthalten, können als Enantiomere, als Diastereomere oder als Gemische davon, z.B. als Racemate, vorliegen.

Eine bevorzugte Gruppe von Verbindungen der Formel sind Verbindungen der Formel



worin R^{1a} eine Gruppe der Formeln R-1, R-2 oder R-3 ist;

R^{2a} H-, $-CH_3$ -, $-OCH_3$ -, $-NO_2$ -, Halogen-, $-NH_2$ -, $-NHCO$ -phenylen- $-COOH$ oder $-NHCO(CH_2)_n$ - $-COOH$ ist;

R^{3a} H-, $-CONH_2$ oder $-COR^1$;

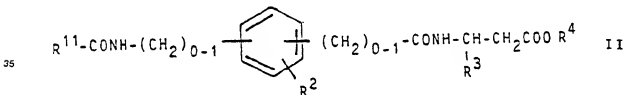
der Rest einer über die Aminogruppe gebundenen α -Aminocarbonsäure ist,

und R-1, R-2, R-3 und R^1 die oben angegebene Bedeutung haben.

Bevorzugte Verbindungen der Formel I und IA sind ferner diejenigen, worin R^1 eine Gruppe (Amino oder Guanidino)- $(CH_2)_n$ -, γ -, α -(Amino oder Guanidino)-(m oder p)-tolyl oder α -Amino-p-tolylmethyl oder worin R^1 -CO- den Säurerest von Arginin, Ornithin, N²-Boc-Arginin oder N²-Boc-Ornithin darstellt, oder 3-(p-Aminidinophenyl)-DL-alanyl oder p-Aminidinobenzoyl darstellt.

Bevorzugt sind ferner die Verbindungen der Formel I und IA worin R^3 Wasserstoff, Carboxyisobutylideneaminocarbonyl oder 1-Carboxy-2-(1-naphthyl)äthylidenaminocarbonyl ist, sowie diejenigen, worin R^2 H-, CH_3 -, OCH_3 -, NO_2 oder Cl ist.

Die Verbindungen der Formel I können erfindungsgemäss dadurch erhalten werden, dass man aus einer Verbindung der Formel



worin R^{11} ein Rest der Formeln R-1, R-2, R-3, R-4 oder R-5 gemäss obiger Definition darstellt, in denen eine gegebenenfalls anwesende Amino-, Amidino- oder Guanidino-Gruppe in geschützter Form vorliegen kann. R^4 Wasserstoff oder eine leicht spaltbare Estergruppe ist und R^2 und R^3 die weiter oben angegebene Bedeutung haben; und wobei das Molekül mindestens eine leicht spaltbare Estergruppe oder eine geschützte Amino-, Amidino- oder Guanidino-Gruppe enthält,

Estergruppe(n) und/oder Amino-, Amidino- oder Guanidinoschutzgruppe(n) abgespalten, gewünschtenfalls eine im Rest R^1 enthaltene, reaktionsfähige Gruppe funktionell abwandelt, und gewünschtenfalls eine Verbindung der Formel I in ein physiologisch verträgliches Salz überführt oder ein Salz einer Verbindung der Formel I in die freie Säure oder Base überführt.

Beispiele von geschützten Amino-, Amidino- und Guanidinoschutzgruppen sind -NH-Z-, -NH-Boc und Azido-, $-C(NH)NH-Z$ -, $-NHC(NH)NH-NO_2$ und $-NHC(N-Boc)-NH-Boc$. Beispiele von leicht spaltbaren Estergruppen R^4 sind Methyl-, t-Butyl- und Benzyl-. Ein Beispiel für einen in Form eines leicht spaltbaren Esters vorliegenden Rests R^3 ist Benzoyloxycarbonylisobutylidenamino.

Die Abspaltungen der Estergruppen und der NH_2 -Schutzgruppen lassen sich in an sich bekannter Weise durchführen. Beispielsweise kann man eine Estergruppe mit einer Base, wie einem Alkalimetallhydroxyd, z.B. Natriumlaug, versetzen. Benzylester können durch Hydrierung in Gegenwart eines Edelmetallkatalysators, wie Palladium auf Kohlenstoff (Pd/C) in einem Lösungsmittel, wie Methanol, Athanol, Ameisensäure oder Essigsäure, bei einer Temperatur bis zu etwa 40° C, vorzugsweise bei Raumtemperatur gespalten werden. Dabei werden gleichzeitig in der Gruppe R enthaltene Amino- oder Amidinoschutzgruppen, wie Z; bzw. Guanidinoschutzgruppen, wie NO_2 -, abgespalten.

Eine im Substituenten R¹¹ enthaltene geschützte Aminogruppe, z.B. -NH-Boc, lässt sich z.B. mit einer Säure, wie Ameisensäure oder Trifluoressigsäure, bei einer Temperatur bis zu 40 °C, vorzugsweise bei etwa Raumtemperatur spalten. Dabei werden gleichzeitig Estergruppen R³, z.B. t-Butyl-, bzw. Amidin- schutzgruppen, wie Boc, abgespalten.

5 Die funktionellen A-Verbindungen reaktionsfähiger Gruppen in R¹ lassen sich ebenfalls nach sich geläufigen Methoden bewerkstelligen. So kann man eine in dem Substituenten R¹ enthaltene primäre Aminogruppe -NH-R² oder -NH-R³ in eine Guanidinogruppe umwandeln, z.B. mittels 2-[Aminomino(methyl)-thio]äthansulfonsäure in Gegenwart einer Base, wie Natriumcarbonat oder Natriumhydroxid, bei einer Temperatur bis zu 40 °C, vorzugsweise bei etwa Raumtemperatur.

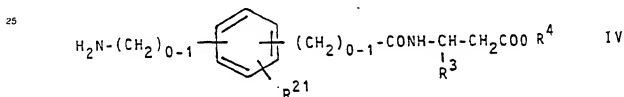
10 Eine in einem Substituenten R¹ enthaltene primäre Aminogruppe R⁹ kann man in die -NH-Boc-Gruppe umwandeln, z.B. mittels Di-*t*-Butyl-dicarbonat in einem Lösungsmittel, wie Dioxan, in Gegenwart von Pyridinhydrobromid und Natriumbicarbonat bei einer Temperatur bis zu 40 °C, vorzugsweise bei etwa Raumtemperatur.

Umgekehrt lässt sich eine im Substituenten R¹ enthaltene geschützte Aminogruppe R², wie -NH-Boc, 15 abspalten, z.B. mittels Ameisensäure, wie oben im Zusammenhang mit der Abspaltung von Schutzgruppen beschrieben.

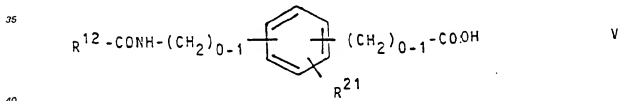
Die Verbindungen der Formel II sind neu und ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung. Ihre Herstellung kann ausgehend von bekannten Verbindungen nach an sich bekannten und jedem Fachmann geläufigen Methoden erfolgen.

20 So lassen sich Verbindungen der Formel II dadurch erhalten, dass man eine Säure der Formel

$$\text{R}^{12}\text{-COOH} \quad \text{III}$$
mit einem Amin der Formel



oder eine Säure der Formel



mit einem Amin der Formel
 $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}(\text{R}^3)-\text{CH}_2\text{COOR}^4$ VI

45 worin R³ und R⁴ die obige Bedeutung haben und R¹² und R²¹ einen Rest R¹ bzw. R² darstellt, in dem eine gegebenenfalls anwesende Amino-, Amidino- oder Guanidinogruppe in geschützter Form vorliegt, unter Bildung einer Amidbindung koppelt. Aus dem so erhaltenen Reaktionsprodukt können sodann darin enthaltene Estergruppen und Amino-, Amidino- oder Guanidino Schutzgruppen gegebenenfalls selektiv abgespalten werden. Die Kupplungsreaktionen in den Säuren der Formeln III und V mit den Aminen der Formeln IV und VI können nach aus der Peptidchemie an sich bekannten Methoden durchgeführt werden.

50 Eine Säure der Formel III kann man z.B. mit Chlorameisensäureisobutylester und Triäthylamin in Tetrahydrofuran (THF) bei einer Temperatur zwischen etwa -10°C und Raumtemperatur aktivieren und mit dem Trifluoracetat einer Base der Formel IV bei der besagten Temperatur reagieren lassen.

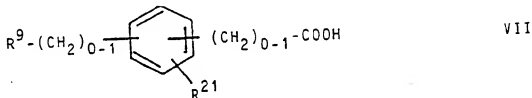
55 Eine Säure der Formel V kann man z.B. in THF mit 2-Chlor-4,6-dimethoxy-1,3,5-triazin und N-Methylmorpholin aktivieren und mit dem p-Toluolsulfonat eines Amins der Formel VI reagieren lassen. Man kann auch die Säure V in Dimethylformid (DMF) mit Chlormeisensäurebutylester und N-Methylmorpholin aktivieren und bei einer Temperatur zwischen etwa -5 °C und Raumtemperatur mit dem Trifluoracetat des Amins VI reagieren lassen.

Eine in einem Ester der Formel II enthaltene Estergruppe z.B. Methoxycarbonyl, lässt sich selektiv

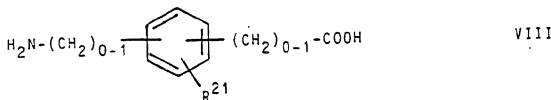
spalten, z.B. durch Verseifung in methanolischer Natronlauge. Eine im Ester II vorhandene Aminoschutzgruppe, wie Boc, bleibt dabei erhalten.

Geschützte Amidinogruppen, die als Vorläufer der Reste R-1, R-2 und R-3 vorliegen können, können aus entsprechenden Nitrilen hergestellt werden durch Umsetzung mit Schwefelwasserstoff und Triäthylamin in Pyridin zum Thioamid, Methylierung mit Methyljodid und anschließende Umsetzung mit Ammoniumacetat in Methanol. Die Schutzgruppe kann dann durch Behandlung des Amidins mit Chlorameisensäurebenzylester und Triäthylamin in THF eingeführt werden. Eine geschützte Guanidinogruppe kann aus einer Aminogruppe durch Umsetzung mit N,N-Bis(tert-butoxycarbonyl)-S-methyl isothioharnstoff in tert. Butanol und Wasser in Gegenwart von Triäthylamin aufgebaut werden.

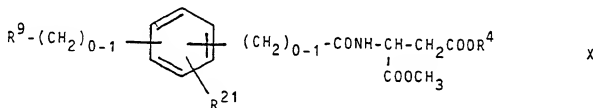
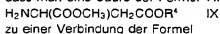
Die Amine der Formel IV lassen sich in an sich bekannter Weise ausgehend von einer Säure der Formel



worin R⁹ eine geschützte Aminogruppe, wie -NH-Boc ist, und einem Amin der Formel VI herstellen; und die Säuren der Formel V ausgehend von einer Säure der Formel III und einer Verbindung der Formel



herstellen, wobei wie oben für die Umsetzung der Verbindungen III und V mit den Verbindungen IV und VI beschrieben vorgegangen werden kann. Amine der Formel IV können auch dadurch hergestellt werden, dass man eine Säure der Formel VII mit einem Amin der Formel



umsetzt, die Gruppe -COOCH₃ verseift und die erhaltene Säure mit einem Amin HR⁸ umsetzt.

Darüberhinaus enthalten zahlreiche der nachfolgenden Beispiele ausführliche Angaben betreffend die Herstellung von spezifischen Verbindungen der Formel II. Die Ausgangsprodukte der Formeln III, VI, VIII, VIII-1, IX und XII sind bekannt, z.B. aus J. Med. Chem. 13 (1970) 352; Nippon Kagaku Zasshi 78 (1957) 1768 oder DOS 3 700 166, oder nach an sich bekannten und dem Fachmann geläufigen Methoden herstellbar.

Die Verbindungen der Formel I, ihre Solvate und ihre Salze hemmen sowohl die Bindung von Fibrinogen, Fibronectin und des Willebrand-Faktors an den Fibrinogenrezeptor der Blutplättchen (Glykoprotein IIb/IIIa) als auch die Bindung derselben und weiterer adhäsiver Proteine, wie Vitronectin, Kollagen und Laminin, an die entsprechenden Rezeptoren auf der Oberfläche verschiedener Zelltypen. Die besagten Verbindungen beeinflussen somit Zell-Zell- und Zell-Matrix-Wechselwirkungen. Sie verhindern

insbesondere die Entstehung von Blutplättenthromben und können bei der Bekämpfung bzw. Verhütung von Krankheiten wie Thrombose, Hirnschlag, Herzinfarkt, Entzündung und Arteriosklerose verwendet werden. Ferner haben diese Verbindungen einen Effekt auf Tumorzellen, indem sie deren Metastasierung hemmen. Somit können sie auch als Antitumor-Mittel eingesetzt werden.

Die Hemmung der Fibrinogenbindung an dem Fibrinogenrezeptor, Glykoprotein IIb/IIIa, kann wie folgt nachgewiesen werden:

Das Glykoprotein IIb/IIIa wird aus Triton X-100 Extrakten von menschlichen Blutplättchen gewonnen und durch Lectin-Affinitätschromatographie (Analytical Biochemistry 151, 1985, 169-177) und Chromatographie an einer Arg-Gly-Asp-Ser-Affinitätsäule (Science 231, 1986, 1559-62) gereinigt. Das so erhaltene Rezeptorprotein wird an Mikrotriterplatten gebunden. Die spezifische Bindung von Fibrinogen an den immobilisierten Rezeptor wird mit Hilfe eines ELISA-Systems ("enzyme-linked immunosorbent assay") bestimmt. Die nachstehenden IC_{50} -Werte entsprechen derjenigen Konzentration der Testsubstanz, welche benötigt wird, um die Bindung von Fibrinogen an den immobilisierten Rezeptor um 50% zu hemmen:

Produkt von Beispiel:	5	8	9	10	13	14	15	17
IC_{50} (μM)	0,27	0,16	0,24	0,26	0,22	0,3	0,08	0,38
Produkt von Beispiel:	21	22	24	28	32	34	35	36
IC_{50} (μM)	0,46	0,25	0,38	0,14	0,12	0,046	0,0001	0,27
Produkt von Beispiel:	41	46	47	51	52	53		
IC_{50} (μM)	0,28	0,15	0,18	0,017	0,14	0,07		
Produkt von Beispiel:	54	55	56	60	64	65		
IC_{50} (μM)	0,01	0,025	0,005	0,05	0,22	0,084		

Die Verbindungen der Formel I sind untoxisch. So hat das Produkt von Beispiel 10 eine LD_{50} von mehr als 1000 mg/kg intraperitoneal und mehr als 2000 mg/kg peroral an der Maus.

Wie eingangs erwähnt, sind Arzneimittel, enthaltend ein m-Aminobenzoat der Formel I, ein Solvat davon oder ein Salz davon, ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung, weiterhin auch ein Verfahren zur Herstellung derartiger Arzneimittel, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass man eine oder mehrere der besagten Verbindungen und erwünschtenfalls einen oder mehrere andere therapeutisch wertvolle Stoffe in eine galenische Darreichungsform bringt. Die Arzneimittel können enteral, z.B. oral in Form von Tabletten, Lacktabletten, Dragées, Hart- und Weichgelatinekapiteln, Lösungen, Emulsionen oder Suspensionen, oder rektal, z.B. in Form von Suppositorien, oder als Spray verabreicht werden. Die Verabreichung kann aber auch parenteral, z.B. in Form von Injektionslösungen, erfolgen.

Zur Herstellung von Tabletten, Lacktabletten, Dragées und Hartgelatinekapiteln kann der Wirkstoff mit pharmazeutisch inerten, anorganischen oder organischen Excipienten vermischt werden. Als solche Excipienten kann man für Tabletten, Dragées und Hartgelatinekapiteln z.B. Lactose, Maisstärke oder Derivate davon, Talk, Stearinsäure oder deren Salze, verwenden. Für Weichgelatinekapiteln eignen sich als Excipienten z.B. vegetabile Öle, Wachse, Fette, halb feste und flüssige Polyole; je nach Beschaffenheit des Wirkstoffes sind jedoch bei Weichgelatinekapiteln überhaupt keine Excipienten erforderlich. Zur Herstellung von Lösungen und Sirupen eignen sich als Excipienten z.B. Wasser, Polyole, Saccharose, Invertzucker und Glukose, für Injektionslösungen eignen sich z.B. Wasser, Alkohole, Polyole, Glycerin und vegetabile Öle, und für Suppositorien eignen sich z.B. natürliche oder gehärtete Öle, Wachse, Fette und halbflüssige oder flüssige Polyole. Die pharmazeutischen Präparate können daneben noch Konservierungsmittel, Lösungsmittel, Stabilisierungsmittel, Netzmittel, Emulgiermittel, Süßmittel, Färbemittel, Aromatisierungsmittel, Salze zur Veränderung des osmotischen Druckes, Puffer, Ueberzugsmittel oder Antioxidantien enthalten.

Für die Bekämpfung bzw. Verhütung der weiter oben genannten Krankheiten kann die Dosierung des Wirkstoffes innerhalb weiter Grenzen variieren und ist natürlich in jedem einzelnen Fall den individuellen Gegebenheiten anzupassen. Im allgemeinen dürfte bei oraler Verabreichung eine Dosis von etwa 0,1 bis 20 mg/kg, vorzugsweise von etwa 0,5 bis 4 mg/kg, pro Tag für den Erwachsenen angemessen sein, wobei

aber die soeben angegebene obere Grenze auch überschritten werden kann, wenn sich dies als angezeigt erweisen sollte.

5

Beispiel 1

900 mg N-[m-[[N₂-(Benzyloxy)carbonyl]-N₅-(N-nitroamidino) -L-ornithyl]amino]benzoyl]- β -alanin-benzylester und 300 mg Pd/C (5%) werden in 20 ml Ameisensäure 18 Stunden unter Wasserstoff gerührt. Das Reaktionsgemisch wird filtriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird in Wasser aufgenommen und im Vakuum wieder eingedampft. Nach Trocknen erhält man 545 mg N-[m-(L-Arginylamino)benzoyl]- β -alaninformat (2:3), $[\alpha]_D^{20} = +39^\circ$ (H₂O, c = 0,5%).

Zur Herstellung des Ausgangsesters wird m-(1-t-Butoxyformamido)benzoesäure in THF mit 2-Chlor-4,6-dimethoxy-1,3,5-triazin und N-Methylmorpholin aktiviert (2 Stunden, 0°C) und mit β -Alaninbenzylester-p-toluolsulfonat und N-Methylmorpholin zu N-[m-(1-t-Butoxyformamido)benzoyl]- β -alaninbenzylester umgesetzt, Smp. 130-131°C. Spaltung mit Trifluoressigsäure gibt N-(m-Aminobenzoyl)- β -alaninbenzylester-trifluoacetat. N₄-Z-N_ω-Nitro-L-arginin wird mit Chlorameisensäureisobutylester und Triäthylamin in THF aktiviert (4 Minuten, -10°C) und mit N-(m-Aminobenzoyl)- β -alaninbenzylester-trifluoacetat und Triäthylamin zum erwünschten Benzylester gekoppelt, Smp. 157-160°C.

20

Beispiel 2

N-[m-(L-Arginylamino)benzoyl]- β -alaninformat wird in Wasser an Amberlite IR-120 (H⁺), einem stark sauren SO₃H-Gruppen enthaltenden Kationenaustauscherharz, adsorbiert und mit ionenfreiem Wasser neutral gewaschen. Mit wässrigem Ammoniak (2%) wird anschliessend freies N-[m-(L-Arginylamino)benzoyl]- β -alanin eluiert, Smp. 93-95°C.

30

Beispiel 3

390 mg N-[3-[[N₂-(Benzyloxy)carbonyl]-N₅-(N-nitroamidino) -L-ornithyl]amino]-p-anisoyl]- β -alaninbenzylester und 160 mg Pd/C (5%) werden in 8 ml Ameisensäure 5 Stunden unter Wasserstoff gerührt. Die filtrierte Lösung wird eingedampft und der Rückstand mit Methanol-Ameisensäure (99:1) an Kieselgel gereinigt. Man erhält 195 mg N-[3-(L-Arginylamino)-p-anisoyl]- β -alaninformat (1:2), $[\alpha]_D^{20} = +46,6^\circ$ (H₂O, c = 0,5%).

Zur Herstellung des Ausgangsesters wird N₄-Z-N_ω-Nitro-L-arginin in THF mit 2-Chlor-4,6-dimethoxy-1,3,5-triazin und N-Methylmorpholin aktiviert und mit 3-Amino-4-methoxybenzoesäure und N-Methylmorpholin zu 3-[[N₂-(Benzyloxy)carbonyl]-N₅-(N-nitroamidino) -L-ornithyl]amino]-p-anissäure umgesetzt, Smp. 208-209°C. Diese wird in analoger Weise mit β -Alaninbenzylester-p-toluolsulfonat zum erwünschten Ester gekoppelt, Smp. 151-153°C.

45

Beispiel 4

Analog Beispiel 1 erhält man aus 415 mg N-[3-[[N₂-(Benzyloxy)carbonyl]-N₅-(N-nitroamidino) -L-ornithyl]amino]-p-toluoyl]- β -alaninbenzylester, 264 mg N-[3-(L-Arginylamino)-p-toluoyl]- β -alaninformat (2:3), $[\alpha]_D^{20} = +18,8^\circ$ (MeOH, c = 0,5%).

Der Ausgangsester (Smp. 154-156°C) wird analog Beispiel 3 aus N₄-Z-N_ω-Nitro-L-arginin und 3-Amino-4-methylbenzoesäure, via m-[[N₂-(Benzyloxy)carbonyl]-N₅-(N-nitroamidino) -L-ornithyl]amino]-p-toluylsäure, Smp. 235°C (Zers.) erhalten.

55

Beispiel 5

545 mg N-[m-[6-[1-(Benzyloxy)formamido]hexanamido]benzoyl]- β -alaninbenzylester und 136 mg Pd/C werden in 10 ml Essigsäure 3 Stunden unter Wasserstoff gerührt. Die filtrierte Lösung wird im Vakuum eingedampft und der Rückstand in Wasser gelöst und wieder eingedampft. Man erhält 330 mg N-[m-[6-Aminohexanamido]benzoyl]- β -alanin, Smp. 221 °C.

Der Ausgangsester (Smp. 121-122 °C) wird analog obigen Beispielen erhalten aus 6-[1-(Benzyloxy)formamido]hexansäure und N-(m-Aminobenzoyl)- β -alaninbenzylester-trifluoracetat.

Beispiel 6

Analog Beispiel 5 erhält man aus N-[m-[[N-(Benzyloxycarbonyl)- β -alanyl]amino]benzoyl]- β -alaninbenzylester, Smp. 155-156 °; das N-[m-(β -Alaninamino)benzoyl]- β -alanin, Smp. 238 °C.

Beispiel 7

Analog Beispiel 5 erhält man aus N-[m-[8-[1-(Benzyloxy)formamido]octanamido]benzoyl]- β -alaninbenzylester das N-[m-(8-Aminooctanamido)benzoyl]- β -alanin, Smp. 231-233 °C.

Den Ausgangsester (Smp. 123-124 °C) erhält man, in dem man 8-[1-(Benzyloxy)formamidooctansäure und 3-Aminobenzoesäure zu m-[8-[1-(Benzyloxy)formamido]octanamido]benzoesäure, Smp. 167-168 °C koppelt und letztere mit β -Alaninbenzylester-p-toluolsulfonat umsetzt.

Beispiel 8

Analog obigen Beispielen erhält man aus m-[α -[1-(Benzyloxy)formamido]-p-toluamido]benzoesäure, Smp. 250 °, via N-[m-[α -[1-(Benzyloxy)formamido]-p-toluamido]benzoyl]- β -alaninbenzylester, Smp. 155-156 °, das N-[m-(α -Amino-p-toluamido)benzoyl]- β -alanin, Smp. 232 °C.

Beispiel 9

Analog obigen Beispielen erhält man aus m-[5-[1-(Benzyloxy)formamido]valeramido]benzoesäure, Smp. 217-221 °, via N-[m-[5-[1-(Benzyloxy)formamido]valeramido]benzoyl]- β -alaninbenzylester, Smp. 122-126 °, das N-[m-(5-Aminovaleramido)benzoyl]- β -alanin, Smp. 192-194 °C.

Beispiel 10

439 mg N-[m-(6-Aminohexanamido)benzoyl]- β -alanin (Beispiel 5) und 378 mg 2-[(Aminoiminomethyl)thio]äthansulfonsäure werden in 1,4 ml gesättigter Natriumcarbonatlösung 22 Stunden bei 20 °C gerührt. Das ausgefallene N-[m-(6-Guanidinohexanamido)benzoyl]- β -alanin wird abgentscht, mit Wasser gewaschen und durch Kristallisation gereinigt, Smp. 248 °C.

Beispiel 11

Ebenso wird aus N-[m-(8-Aminooctanamido)benzoyl]- β -alanin (Beispiel 7) das N-(m-(8-Guanidinoctanamido)benzoyl]- β -alanin, Smp. 221-226 °C, hergestellt.

Beispiel 12

Ebenso wird aus N-[m-(β -Alanyl-amino)benzoyl]- β -alanin (Beispiel 6) das N-[m-{(N-Amidino- β -alanyl)-amino}benzoyl]- β -alanin, Smp. 241°, erhalten.

5

Beispiel 13

Analog wird aus N-[m-(α -Amino-p-toluamido)benzoyl]- β -alanin (Beispiel 8) das N-[m-(α -Guanidino-p-toluamido)benzoyl]- β -alanin, Smp. 221°C, hergestellt.

15

Beispiel 14

750 mg [m-[Z-Arg(NO₂)-NH]-Benzoyl]-Asp(OBzl)-Val-OBzl werden in 50 ml 90% Eisessig gelöst und in Gegenwart von Pd/C (10%) bei Raumtemperatur hydriert. Nach 2 Stunden ist die Hydrierung beendet. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat lyophilisiert. Man erhält 490 mg N-[N-[m-(L-Arginylamino)benzoyl]-L- α -aspartyl]-L-valinacetat (1:1), MS: 508 (M+H).

20

Den Ausgangsbenzylester kann man wie folgt herstellen:

a) Eine Lösung von 7,07 g Z-Arg(NO₂)-OH in 50 ml DMF wird bei -5°C unter Rühren mit 2,2 ml N-Methylmorpholin, 2,61 ml Chlorameisensäureisobutylester und dann mit einer Lösung von 2,74 g 3-Aminobenzoessäure und 2,2 ml N-Methylmorpholin in 40 ml DMF versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 30 Minuten bei -5°C und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt; anschließend zwischen Äthylacetat und 5% KHSO₄/10% K₂SO₄-Lösung verteilt. Die organische Phase wird mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Filtrat wird konzentriert, die weissen Kristalle werden abgenutscht und im Vakuum getrocknet. Man erhält 3,0 g m-[[N₂-(Benzyloxycarbonyl)-N₂-(N₁-nitroamidino)-L-ornithyl]amino]-benzoessäure, Smp. 232°C; $[\alpha]_D^{20} = +5,9^\circ$ (c = 1, DMF).

30

b) Eine Lösung von 1,42 g der in a) erhaltenen Säure in 15 ml DMF wird nacheinander bei -5°C mit 0,33 ml N-Methylmorpholin und 0,39 ml Chlorameisensäureisobutylester und dann bei -10°C mit einer Lösung von 1,58 g H-Asp(OBzl)-Val-OBzl, CF₃COOH und 0,33 ml N-Methylmorpholin in 10 ml DMF versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 10 Minuten bei -5°C und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend zwischen Äthylacetat und Wasser verteilt. Die organische Phase wird mit 5% KHSO₄/10% K₂SO₄ Lösung, Wasser, gesättigter NaHCO₃-Lösung, Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Trockenmittel wird abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird aus Äther kristallisiert. Man erhält 1,6 g [m-[Z-Arg(NO₂)-NH]-Benzoyl]-Asp(OBzl)-Val-OBzl, Smp. 80°C; $[\alpha]_D^{20} = -15,3^\circ$ (c = 1, DMF).

40

Beispiel 15

Eine Lösung von 142 mg N-[N-[m-(L-Arginylamino)benzoyl]-L- α -aspartyl]-L-valinacetat (Beispiel 1) in 1 ml Dioxan und 1 ml H₂O wird nacheinander mit 40 mg Pyridin-HBr, 105 mg NaHCO₃ und 76 mg Di-t-butyl-dicarbonat versetzt. Nach 3-stündigem Schütteln bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch mit Eisessig auf pH 4 angesäuert und über Sephadex G-25S, einem Polysaccharidharz, in 0,2N Essigsäure gereinigt. Die Hauptfraktion wird lyophilisiert und mittels HPLC über Lichrosorb RP18, einem chemisch modifizierten Kieselgel, mit 0,05M Ammoniumacetat und Äthanol gereinigt. Die Hauptfraktion wird aus Wasser lyophilisiert. Man erhält 54 mg [m-(Boc-Arg-NH)Benzoyl]-Asp-Val, MS: 608 (M+H).

50

Beispiel 16

807 mg N-[3-[6-(1-t-Butoxyformamido)hexanamido]-5-nitrobenzoyl]- β -alanin werden in 2,7 ml Ameisensäure 18 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abgedampft. Der Rückstand wird in Wasser gelöst und die Lösung im Vakuum eingeampft. Man erhält 573 mg

55

N-[3-(6-Aminohexanamido)-5-nitrobenzoyl]- β -alaninformat (2:1), MS: 367 (67, M + H).

Zur Herstellung des Ausgangsmaterials, MS: 367 (N-BOC + H), werden 6-(1-t-Butoxyformamido)-hexansäure und 3-Amino-5-nitrobenzoesäure zur 3-[6-(1-t-Butoxyformamido)hexanamido]-5-nitrobenzoesäure, MS: 396 (2, M + H), und letztere mit β -Alaninmethylester zum N-[3-[6-(1-t-Butoxyformamido)-hexanamido]-5-nitrobenzoyl]- β -alaninmethylester umgesetzt, MS: 381 (100, M-Boc + H). Dieser wird dann in methanolischer Natronlauge verseift.

Beispiel 17

Analog Beispiel 16 wird aus N-[5-[6-(1-tert-Butoxyformamido)hexanamido]-2-chlorbenzoyl]- β -alanin das N-[5-(6-Aminohexanamido)-2-chlorbenzoyl]- β -alanin, Smp. 264° aus H₂O, erhalten.

Zur Herstellung des Ausgangsmaterials [MS: 456 (1, M + H)] werden 6-(1-t-Butoxyformamido)-hexansäure und 5-Amino-2-chlorbenzoesäure zur 5-[6-(1-tert-Butoxyformamido)hexanamido]-2-chlorbenzoesäure, MS: 365 (2, M + H), letztere mit β -Alaninmethylester zum N-[5-[6-(1-tert-Butoxyformamido)hexanamido]-2-chlorbenzoyl]- β -alaninmethylester gekoppelt. MS: 470 (14, M + H), und dieser dann in methanolischer Natronlauge verseift.

Beispiel 18

Analog Beispiel 16 wird aus N-[5-[3-(1-t-Butoxyformamido)propionamido]-2-nitrobenzoyl]- β -alanin-t-butylester das N-[5-(β -Alanylamo)-2-nitrobenzoyl]- β -alanin erhalten, MS: 325 (77, M + H).

Zur Herstellung des Ausgangsmaterials werden N-(t-Butoxycarbonyl)- β -alanin und 5-Amino-2-nitrobenzoesäure zur 5-[3-(1-t-Butoxyformamido)propionamido]-2-nitrobenzoesäure gekoppelt, MS: 354 (17, M + H) und letztere mit β -Alanin-t-butylester umgesetzt.

Beispiel 19

Analog Beispiel 16 wird aus N-[3-[6-[2,3-Bis(t-butoxycarbonyl)guanidino]hexanamido]-5-nitrobenzoyl]- β -alanin das N-[3-(6-Guanidinohexanamido)-5-nitrobenzoyl]- β -alanin hergestellt, MS: 409 (100, M + H).

Zur Herstellung des Ausgangsmaterials, MS: 509 (2, M-Boc + H), wird N-[3-(6-Aminohexanamido)-5-nitrobenzoyl]- β -alanin (Beispiel 16) in t-Butanol, Wasser und Triäthylamin bei 60 °C mit N,N'-Bis(t-butoxycarbonyl)-S-methylisothioharnstoff umgesetzt.

Beispiel 20

Analog Beispiel 16 wird aus N-[5-[6-[2,3-Bis(tert-butoxycarbonyl)guanidino]hexanamido]-2-chlorbenzoyl]- β -alanin das N-[5-(6-Guanidinohexanamido)-2-chlorbenzoyl]- β -alanin erhalten, Smp. 235° C.

Das Ausgangsmaterial, MS: 598 (3, M + H), wird aus N-[5-(6-Aminohexanamido)-2-chlorbenzoyl]- β -alanin (Beispiel 17) und N,N'-Bis(t-butoxycarbonyl)-S-methylisothioharnstoff erhalten.

Beispiel 21

1,43 g N-[m-[7-(1-t-Butoxyformamido)heptanamido]benzoyl]- β -alaninbenzylester und 476 mg Pd/C werden in 28 ml Ameisensäure 5 Stunden unter Wasserstoff gerührt. Das Reaktionsgemisch wird filtriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird in Wasser aufgenommen und eingedampft. Aus Methanol erhält man 464 mg N-[m-(7-Aminoheptanamido)benzoyl]- β -alanin, Smp. 236° C.

Das Ausgangsmaterial, Smp. 128-129° C (Essigester), wird aus 7-(1-t-Butoxyformamido)heptansäure und N-(m-Aminobenzoyl)- β -alaninbenzylester-trifluoacetat erhalten.

Beispiel 22

Analog Beispiel 10 erhält man aus N-[m-(5-Aminovaleramido)benzoyl]- β -alanin (Beispiel 9) das N-[m-(5-Guanidinovaleramido)benzoyl]- β -alanin, Smp. 167-173°.

Beispiel 23

Ebenso wird aus N-[m-(7-Aminheptanamido)benzoyl]- β -alanin (Beispiel 21) das N-[m-(7-Guanidinoheptanamido)benzoyl]- β -alanin, Smp. 237° C erhalten.

Beispiel 24

Ebenso wird aus N-[m-(4-Aminobutyramido)benzoyl]- β -alanin (Beispiel 25) das N-[m-(4-Guanidinobutyramido)benzoyl]- β -alanin, Smp. >260° C erhalten.

Beispiel 25

Analog Beispiel 5 wird aus N-[m-[4-[1-(Benzoyloxy)formamido]butyramido]benzoyl]- β -alaninbenzylester das N-[m-(4-Aminobutyramido)benzoyl]- β -alanin, Smp. 205-206° C erhalten.

Zur Herstellung des Ausgangsesters, Smp. 119-120° C (aus Aethanol), wird 4-[1-(Benzoyloxy)-formamido]buttersäure mit m-Aminobenzoesäure zur m-[4-[1-(Benzoyloxy)formamido]butyramidobenzoesäure und letztere mit β -Alaninbenzylester umgesetzt.

Beispiel 26

Ebenso wird aus N-[m-[α -[1-(Benzoyloxy)formamido]-m-toluamido]benzoyl]- β -alaninbenzylester das N-[m-(α -Amino-m-toluamido)benzoyl]- β -alanin, Smp. 242° C (aus Wasser), erhalten.

Der Ausgangsester, Smp. 151-152° C (aus Aethanol), wird aus α -[1-(Benzoyloxy)formamido]-m-toluylsäure und N-(m-Aminobenzoyl)- β -alaninbenzylester-trifluoracetat hergestellt.

Beispiel 27

Ebenso wird aus N-[m-[[N-(Benzoyloxy)carbonyl]-3-[p-[N-(benzyloxycarbonyl)amidino]phenyl]-DL-alanyl]amino]benzoyl]- β -alaninbenzylester das N-[m-[[3-(p-Amidino)phenyl]-DL-alanyl]amino]benzoyl]- β -alaninacetat (1:1) hergestellt, MS: 398 (72, M+H).

Zur Herstellung des Ausgangsesters, MS: 756 (15, M+H) werden N-(Benzyloxycarbonyl)-3-(p-cyanophenyl)-DL-alanin und N-(m-Aminobenzoyl)- β -alaninbenzylester-trifluoracetat zum N-[m-[[N-(Benzyloxycarbonyl)-3-(p-cyanophenyl)-DL-alanyl]amino]benzoyl]- β -alaninbenzylester gekoppelt, MS: 605 (15, M+H), und dieser mit Schwefelwasserstoff und Triäthylamin in Pyridin in den N-[m-[[N-(Benzyloxycarbonyl)-3-[p-(thiocarbamoyl)phenyl]-DL-alanyl]amino]benzoyl]- β -alaninbenzylester, Smp. 145-146° C (aus Essigester) übergeführt. Letzterer wird dann mit Methyljodid in Aceton und anschließend mit Ammoniumacetat in Methanol umgesetzt und mit Chlorameisensäurebenzylester und Triäthylamin in THF behandelt.

Beispiel 28

500 mg N-[m-[[N₂-(Benzyloxycarbonyl)-N₂-t-butoxycarbonyl-L-ornithyl]amino]benzoyl]- β -alaninbenzylester, 10 ml Äthanol, 0,05 ml Essigsäure und 125 mg Pd/C werden 3,5 Stunden unter Wasserstoff gerührt. Das Reaktionsgemisch wird filtriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Man erhält 333 mg N-[m-[[N₂-(t-Butoxycarbonyl)-L-ornithyl]amino]benzoyl]- β -alaninacetat (1:1), $[\alpha]_D = -18,1^\circ$ (MeOH, c = 0,44%).

Der Ausgangsester, $[\alpha]_D = -13,2^\circ$ (MeOH, c = 0,5%), wird aus N₂-(t-Butoxycarbonyl)-N₅-(benzyloxycarbonyl)-L-ornithin und N-(m-Aminobenzoyl)- β -alaninbenzylester-trifluoracetat hergestellt.

Beispiel 29

512 mg N-[m-(α -Amino-m-toluamido)benzoyl]- β -alanin (Beispiel 26) und 553 mg 2-[(Aminoiminomethyl)-thio]äthansulfonsäure werden in 3 ml H₂O und 3 ml 1N Natronlauge 4 Tage bei 20°C gerührt. Der Niederschlag wird abzentrifugiert, 20 Stunden in 5 ml 0,1N Natronlauge gerührt, abzentrifugiert, mit 15 Methanol-Wasser 1:1, Methanol und Äther gewaschen. Man erhält 512 mg N-[m-(α -Guanidino-m-toluamido)benzoyl]- β -alanin, Smp. 314°C (Zers.).

Beispiel 30

Analog Beispiel 16 wird aus N-[m-[[N₂-(t-Butoxycarbonyl)-L-ornithyl]amino]benzoyl]- β -alaninacetat (1:1) (Beispiel 28) das N-[m-(L-Ornithylamino)benzoyl]- β -alaninformiat (1:1) erhalten. $[\alpha]_D = +40,4^\circ$ (Wasser, c = 0,5%).

Beispiel 31

293 mg N-[5-[[N-(t-Butoxycarbonyl)- β -alanyl]amino]anthraniloyl]- β -alanin-t-butylester werden in 1,3 ml Trifluoressigsäure 3 Stunden bei 20°C gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Wasser gelöst und im Vakuum eingedampft. Man erhält 324 mg N-[5-(β -Alanylamino)-anthraniloyl]- β -alanin-trifluoracetat (1:2), MS: 295 (100, M+H).

Zur Herstellung des Ausgangsesters, MS: 468 (18, M+NH₄), 451 (100, M+H), werden N-(t-Butoxycarbonyl)- β -alanin und 5-Amino-2-nitrobenzoesäure zur 5-[3-(1-t-Butoxyformamido)propionamido]-2-nitrobenzoesäure, MS: 354 (17, M+H), letztere mit β -Alanin-t-butylester zum N-[5-[3-(1-t-Butoxyformamido)propionamido]-2-nitrobenzoyl]- β -alanin-t-butylester umgesetzt und dieser an Pd/C in Äthanol hydriert.

Beispiel 32

296 mg N-[m-[2-(α -Azido-p-tolyl)acetamido]benzoyl]- β -alaninbenzylester und 74 mg Pd/C werden in 6 ml Essigsäure 7 Stunden unter Wasserstoff gerührt. Nach Zugabe von 3 ml Wasser wird filtriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird in Wasser aufgenommen und die Suspension im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird in Methanol verrührt, abgenutscht und getrocknet. Man erhält 125 mg N-[m-[2-(α -Amino-p-tolyl)acetamido]benzoyl]- β -alanin (3:4-Hydrat), Smp. 226°C.

Der Ausgangsester, Smp. 108-109°C (aus Äthanol), wird aus (α -Azido-p-tolyl)essigsäure und N-(m-Aminobenzoyl)- β -alaninbenzylester-trifluoracetat hergestellt.

Beispiel 33

A) Eine Lösung von 55 mg N-[N-[m-[[3-(p-Amidinophenyl)-N-(t-butoxycarbonyl)-DL-alanyl]amino]benzoyl]-3-(t-butoxycarbonyl)-L-alanyl]-3-(1-naphthyl)-L-alanin (1:1 Epimer) in einer Mischung von 10 ml Methylenchlorid und 5 ml Trifluoressigsäure wird unter Begasung mit Argon 2 Stunden bei Raumtemperatur aufbewahrt. Nach Verdampfen der Lösungsmittel erhält man N-[N-[m-[[3-(p-Amidinophenyl)-DL-alanyl]-

amino]benzoyl]-L- α -aspartyl]-3-(1-naphthyl)-L-alanintrifluoracetat (1:2), Smp. 165 °C (Zers.) (Aethanol/Essigester), Ausbeute: 84% d.Th., MS: 639 (M+H) ⁺.

B) Das Ausgangsmaterial kann auf folgende Weise hergestellt werden:

- a) Eine auf 0 °C abgekühlte Lösung von 1,95 g N-Z-Aminobenzoesäure wird unter Rühren durch tropfenweise Zugabe von N-Methylmorpholin auf pH 8 gebracht und hierzu 2 g O-Benzotriazolyl-N,N,N-tetramethyluroniumhexafluorphosphat (HBTU) und eine Lösung von 2,1 g H-Asp(OtBu)-OMe in 160 ml DMF addiert. Unter Begasung mit Argon wird 1 Stunde bei 0 °C gerührt und über Nacht im Kühlschrank aufbewahrt. Der nach Verdampfen des Lösungsmittels zurückbleibende Rückstand wird in Essigester aufgenommen und die organische Phase wird mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung, Wasser, 10%ige Kaliumhydrogensulfonatlösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Man erhält 4-t-Butyl-1-methyl-N-[m-[1-(benzyloxy)formamido]benzoyl]-L-aspartat, Smp. 115-116 °C (Aether/Hexan), Ausbeute: 88% d.Th., MS: 457 (M+H) ⁺.
- b) Einer Lösung von 27,0 g des Produkts von a) in 200 ml Aceton werden unter Eiskühlung 70 ml 1N NaOH unter Rühren zuge tropft und das Rühren wird bei dieser Temperatur 2 Stunden fortgesetzt. Durch Zugabe von 10%iger wässriger Zitronensäure wird das pH auf 4 eingestellt und vom Lösungsmittel befreit. Durch Kristallisation und nachfolgende Extraktion mit Aether erhält man nach dem Umkristallisieren aus Methylenchlorid/Hexan 4-t-Butyl-1-Wasserstoff-N-[m-[1-(benzyloxy)formamido]benzoyl]-L-aspartat, Smp. 140-142 °C, Ausbeute: 89% d.Th., MS: 443 (M+H) ⁺.
- c) In analoger Weise wie unter a) beschrieben erhält man durch Kupplung des Produkts von b) mit 20 Methyl-(S)- α -amino-1-naphthalenpropionat den N-[N-([m-[1-(Benzyloxy)formamido]benzoyl]-3-(t-butoxycarbonyl)-L-alanyl]-3-(1-naphthyl)-L-alaninmethylester, Smp. 95-98 °C (Essigester/Hexan). Ausbeute: 63% d.Th., MS: 654 (M+H) ⁺.
- d) Eine Lösung von 1,9 g des Produkts von c) in 100 ml Methanol wird in Gegenwart von 0,1 g Pd/C 10% hydriert. Nach Aufnahme der theoretischen Menge Wasserstoff wird filtriert und zur Trockene verdampft. Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel mit Methylenchlorid/MeOH (98:2) ergibt N-[N-(m-Aminobenzoyl)-3-(t-butoxycarbonyl)-L-alanyl]-3-(1-naphthyl)-L-alaninmethylester, Smp. 70-72 °C (Hexan), Ausbeute: 84% d.Th., MS: 520 (M+H) ⁺.
- e) Zu einer Lösung von 200 mg N-Boc-3-(p-cyanophenyl)-DL-alanin und 294 mg des Produkts von d) in 10 ml DMF fügt man unter Rühren und Begasung mit Argon 67 mg N-Methylmorpholin und 250 mg HBTU zu und bewahrt die Mischung über Nacht auf. Das nach dem Verdampfen des Lösungsmittels erhaltliche Öl wird in Essigester gelöst, die Lösung mit 5% wässriger Natriumbicarbonatlösung und Wasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingedampft, der zurückbleibende Schaum durch Chromatographie an Kieselgel mit Essigester gereinigt. Man erhält N-[3-(t-Butoxycarbonyl)-N-[m-[N-(t-butoxycarbonyl)-3-(p-cyanophenyl)-DL-alanyl]amino]benzoyl]-L-alanyl]-3-(p-naphthyl)-L-alaninmethylester (1:1 Epimere), Smp. 182-185 °C (Essigester/Hexan), Ausbeute: 39% d.Th., MS: 792 (M+H) ⁺.
- f) 362 mg des Produkts von e) werden in 40 ml Pyridin und 3 ml Triäthylamin gelöst. Nach Sättigung mit H₂S wird 2 Tage aufbewahrt, in Wasser eingerührt und mit Essigester extrahiert. Das Rohprodukt wird durch Chromatographie an Kiesel gel mit Methylenchlorid/Methanol (97:3) gereinigt. Man erhält N-[3-(t-Butoxycarbonyl)-N-[m-[N-(t-butoxycarbonyl)-3-[p-(thiocarbamoyl)phenyl]-DL-alanyl]amino]benzoyl]-L-alanyl]-3-(1-naphthyl)-L-alaninmethylester (1:1 Epimere), Smp. 131 °C (Zers.), Ausbeute: 58% d.Th., MS: 826 (M+H) ⁺.
- g) Das Thioamid von f) wird in 30 ml Aceton gelöst, mit 0,6 ml Methyljodid versetzt und 3 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach Filtration und Einengen wird das Produkt durch Zugabe von Aether ausgefällt. Man erhält N-[3-(t-Butoxycarbonyl)-N-[m-[N-(t-butoxycarbonyl)-3-[p-(methylthio)formimidoyl]phenyl]-DL-alanyl]amino]benzoyl]-L-alanyl]-3-(1-naphthyl)-L-alaninmethylester-hydrojodid (1:1 Epimere), Smp. 162-163 °C (Aether), Ausbeute: 75% d.Th., MS: 840 (M+H) ⁺.
- h) Eine Lösung von 180 mg Thioimidsäuremethylesterhydrojodid von f) in 30 ml MeOH wird mit 36 mg Ammoniumacetat versetzt und 5 Stunden auf 60 °C erwärmt. Nach dem Abkühlen und Filtrieren wird das Rohprodukt mit Aether ausgefällt. Man erhält N-[N-[m-[3-(p-Amidinophenyl)-N-(t-butoxycarbonyl)-DL-alanyl]amino]benzoyl]-3-(t-butoxycarbonyl)-L-alanyl]-3-(1-naphthyl)-L-alaninmethylester-hydrojodid (1:1 Epimere), Smp. 170-171 °C (Zers.) (Aether), Ausbeute: 71% d.Th., MS: 809 (M+H) ⁺.
- i) Analog Absatz b) erhält man durch alkalische Verseifung des Produkts von h) N-[N-[m-[3-(p-Amidinophenyl)-N-(t-butoxycarbonyl)-DL-alanyl]amino]benzoyl]-3-(t-butoxycarbonyl)-L-alanyl]-3-(1-naphthyl)-L-alanin (1:1 Epimere), Smp. 263-265 °C (Wasser), Ausbeute: 94% d.Th., MS: 795 (M+H) ⁺.

Beispiel 34

Analog Beispiel 33 durch Acidolyse von N-[N-{m-(p-Aminobenzamido)benzoyl}-3-(t-butoxycarbonyl)-L-alanyl]-3-(1-naphthyl)-L-alanin erhält man N-[N-{m-(p-Aminobenzamido)benzoyl}-L- α -aspartyl]-3-(1-naphthyl)-L-alanintrifluoacetat (1:1:9), Smp. 130 °C (Zers.) (Hexan), Ausbeute: 54% d.Th., MS: 596 (M + H) ⁺.

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt hergestellt werden:

- 5 a) Durch Kupplung von 4-Cyanobenzoesäure mit N-[N-(m-Aminobenzoyl)-3-(t-butoxycarbonyl)-L-alanyl]-3-(1-naphthyl)-L-alaninmethylester erhält man den N-[3-(t-Butoxycarbonyl)-N-(m-(p-cyanobenzamido)benzoyl)-L-alanyl]-3-(1-naphthyl)-L-alaninmethylester, Ausbeute: 56% d.Th., MS: 649 (M + H) ⁺.
- b) Durch Thionierung, Methylierung und Ammonolyse des Produkts von a) erhält man das N-[N-(m-(p-Aminobenzamido)benzoyl)-3-(t-butoxycarbonyl)-L-alanyl]-3-(1-naphthyl)-L-alaninmethylester-hydrojodid, Smp 87 °C (Zers.) (Hexan), Ausbeute: 74% d.Th., MS: 656 (M + H) ⁺.
- 10 c) Durch alkalische Verseifung der Vorstufe erhält man N-[N-(m-(p-Aminobenzamido)benzoyl)-3-(t-butoxycarbonyl)-L-alanyl]-3-(1-naphthyl)-L-alanin, Smp. 230 °C (Zers.), Ausbeute: 34% d.Th., MS: 652 (M + H) ⁺.

15

Beispiel 35

- 20 Analog Beispiel 32 erhält man aus 579 mg N-[m-{p-[N-(Benzyloxycarbonyl)amidino]benzamido]benzoyl}- β -alaninbenzylester 268 mg N-[m-(p-Aminobenzamido)benzoyl]- β -alanin, Smp. 276 °C (Zers.).

Zur Herstellung des Ausgangsesters (Smp. 192 °C) werden p-Aminobenzoylchlorid-hydrochlorid, m-Aminobenzoyl- β -alaninbenzylestertrifluoacetat und Triäthylamin in THF 20 Stunden bei 0-5 °C reagieren gelassen. Anschließend wird mit Chlorameisensäurebenzylester und Triäthylamin versetzt und 30 Stunden bei 0-5 °C reagieren gelassen.

25

Beispiel 36

- 30 Analog Beispiel 1 erhält man aus N-[m-{[N-(N',-Bis(t-butoxycarbonyl)amidino)glycyl]amino]benzoyl}- β -alaninbenzylester das N-[m-{(N-Aminoglycyl)amino]benzoyl}- β -alaninformat (2:1), MS: 308 (33, M + H).
- Den Ausgangsester [MS: 598 (4, M + H)] erhält man aus Glycin und N,N'-Bis(t-butoxycarbonyl)-S-methylisothioharnstoff über N-[N,N'-Bis(t-butoxycarbonyl)amidino]glycin und N-(m-Aminbenzoyl)- β -alaninbenzylestertrifluoacetat.

35

Beispiel 37

- 40 Analog Beispiel 1 erhält man aus N-[m-[N₂-(Benzyloxy)carbonyl]-N₂-(tert-butoxycarbonyl)-L-lysyl]-benzoyl]- β -alaninbenzylester das N-[m-(L-Lysylamino)benzoyl]- β -alaninformat (2:3), MS: 337 (7, M + H).

Das Ausgangsmaterial [MS: 661 (7, M + H)] erhält man aus N₂-(Benzyloxycarbonyl)-N₂-(tert-butoxycarbonyl)-L-lysin-hydroxysuccinimidester und N-(m-Aminobenzoyl)- β -alaninbenzylester in siedendem THF.

45

Beispiel 38

- 50 Analog Beispiel 1 erhält man aus DL-N-[m-[5-(1-tert-Butoxyformamido)valeramido]benzoyl]-3-phenyl- β -alaninbenzylester das DL-N-[m-(5-Aminovaleramido)-benzoyl]-3-phenyl- β -alanin-format (2:1), MS: 384 (100, M + H).

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt hergestellt werden:

- a) DL-3-Amino-3-phenylpropionsäure wird mit Benzylalkohol und p-Toluolsulfonsäure zu DL-3-Amino-3-phenylpropionsäure benzylester-p-toluolsulfonat verestert, MS: 164 (23, M-C₇H₇).
- 55 b) 5-[1-(tert-Butoxy)formamido]valeriansäure wird mit m-Aminobenzoesäure zu m-[5-(1-tert-Butoxyformamido)valeramido]-benzoesäure, Smp. 188 °C gekoppelt und letzteres mit 3-Amino-3-phenylpropionsäurebenzylester-p-toluolsulfonat zu DL-N-[m-[5-(1-tert-Butoxyformamido)valeramido]benzoyl]-3-phenyl- β -alaninbenzylester umgesetzt, MS: 574 (17, M + H).

Beispiel 39

Analog Beispiel 16 erhält man aus N-[3-[5-(1-tert.-Butoxyformamido)valeramido]-4-chlorbenzoyl]- β -alanin-tert.-butylester das N-[3-(5-Aminovaleramido)-4-chlorbenzoyl]- β -alanin-formiat (2:1), Smp. 184-186 °C.

Zur Herstellung des Ausgangsmaterials werden 5-[1-(tert.-Butoxy)formamido]valeriansäure und 3-Amino-4-chlorbenzoesäure zur 3-[5-(1-tert.-Butoxyformamido)valeramido]-4-chlorbenzoesäure, Smp. 203 °C, letztere mit β -Alanin-tert.-butylester zum N-[3-[5-(1-tert.-Butoxyformamido)valeramido]-4-chlorbenzoyl]- β -alanin-tert.-butylester gekoppelt, MS: 498 (60, M + H).

Beispiel 40

Analog Beispiel 1 erhält man aus N-[3-[5-(1-tert.-Butoxyformamido)valeramido]-p-toluoyl]- β -alaninbenzylester das N-[3-(5-Aminovaleramido)-p-toluoyl]- β -alanin, Smp. 212-213 °C, als Hydrat (2:1).

Zur Herstellung des Ausgangsmaterials werden 5-[1-(tert.-Butoxyformamido)valeriansäure und 3-Amino-p-toluoylsäure zur 3-[5-(1-tert.-Butoxyformamido)valeramido]-p-toluoylsäure, Smp. 212 °C, letztere mit β -Alaninbenzylester zum N-[3-[5-(1-tert.-Butoxyformamido)valeramido]-p-toluoyl]- β -alaninbenzylester gekoppelt, Smp. 112-113 °C.

Beispiel 41

Analog Beispiel 31 erhält man aus DL-N-[m-[5-(1-tert.-Butoxyformamido)valeramido]-benzoyl]-3-(5-indanyl)- β -alanin das DL-N-[m-(5-Aminovaleramido)benzoyl]-3-(5-indanyl)- β -alanin-trifluoracetat (2:3), MS: 424 (36, M + H).

Das Ausgangsmaterial, MS: 524 (87, M + H) erhält man aus m-[5-(1-tert.-Butoxyformamido)valeramido]-benzoesäure und β -Amino-5-indanpropionsäure.

Beispiel 42

Analog Beispiel 5 erhält man aus N-[m-[trans-4-[[1-(Benzyloxy)formamido]-methyl]cyclohexancarboxamido]benzoyl]- β -alaninbenzylester das N-[m-[trans-4-(Aminomethyl)-cyclohexancarboxamido]benzoyl]- β -alanin, Smp. 248-249 °C.

Das Ausgangsmaterial, Smp. 145-146 °C, erhält man durch Kopplung vom trans-4-[[1-(Benzyloxy)-formamido]methyl]-cyclohexancarbonsäure mit N-(m-Aminobenzoyl)- β -alaninbenzylester.

Beispiel 43

Analog Beispiel 5 erhält man aus N-[m-[m-[N-[(Benzyloxy)carbonyl]amidino]benzamido]benzoyl]- β -alaninbenzylester das N-[m-(m-Amidinobenzamido)benzoyl]- β -alanin, Smp. 221-223 °C (Zersetzung).

Zur Herstellung des Ausgangsmaterials, Smp. 182-183 °C werden 3-Cyanobenzoessäure und N-(m-Aminobenzoyl)- β -alaninbenzylester-trifluoracetat zum N-[m-(m-Cyanobenzamido)benzoyl]- β -alaninbenzylester gekoppelt, MS: 428 (100, M + H), und dieser mit Schwefelwasserstoff und Triäthylamin in Pyridin in den N-[m-[m-(Thiocarbonyl)-benzamido]benzoyl]- β -alaninbenzylester, Smp. 128-131 °C übergeführt. Letzterer wird dann mit Methyljodid in Aceton und anschließend mit Ammoniumacetat in Methanol umgesetzt und mit Chlorameisensäurebenzylester und Triäthylamin in THF behandelt.

Beispiel 44

Analog Beispiel 16 erhält man aus DL-N-[m-5-{[(E/Z)-2,3-Bis(tert.-butoxycarbonyl)-guanidino]-valeramido]benzoyl}-3-(5-indanyl)- β -alanin das DL-N-[m-(5-Guanidinoveramido)-benzoyl]-3-(5-indanyl)- β -alanin-formiat (2:1). MS: 466 (100, M+H).

Das Ausgangsmaterial wird aus DL-N-[m-(5-Aminoveramido)benzoyl]-3-(5-indanyl)- β -alanin-trifluoracetat und N-N-Bis(tert.-butoxycarbonyl)-S-methylisothioharnstoff erhalten.

Beispiel 45

Analog Beispiel 5 erhält man durch Hydrierung in Essigsäure-Methanol 1:1 von N-[[m- α -(1-(Benzoyloxy)-formamido)-p-toluamido]phenyl]acetyl]- β -alanin das N-[[m-(α -Amino-p-toluamido)phenyl]acetyl]- β -alanin, MS: 356 (100, M+H).

Das Ausgangsmaterial, Smp. 208-210 °C, kann hergestellt werden, indem man

a) m-Nitrophenylessigsäure und β -Alaninbenzylester zu N-[(m-Nitrophenyl)acetyl]- β -alaninbenzylester koppelt, MS: 236 (6, M-C₆H₅-CH₂O).

b) diesen zu N-[(m-Aminophenyl)acetyl]- β -alanin hydriert, MS: 223 (100, M+H) und

c) letzteres mit α -[1-(Benzoyloxy)formamido]-p-toluylsäure koppelt.

Beispiel 46

Analog Beispiel 16 erhält man aus N-[2-(Benzoyloxy)-5-[5-(1-tert.-butoxyformamido)valeramido]benzoyl]- β -alanin in 2 Stunden das N-[5-(5-Aminoveramido)-2-(benzyloxy)-benzoyl]- β -alanin, Smp. 227-228 °C.

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt hergestellt werden:

a) 5-[1-(tert.-Butoxy)formamido]valeriansäure wird mit 5-Aminosäure-säure zu 5-[5-(1-tert.-Butoxyformamido)valeramido]-salicylsäure, Smp. 181 °C, gekoppelt.

b) Daraus erhält man mit Benzylbromid und Kaliumcarbonat in DMF tert.-Butyl[4-[[4-(benzyloxy)-3-[(benzyloxy)carbonyl]phenyl]-carbamoyl]butyl]carbamate, Smp. 104-106 °C.

c) Durch Verseifung mit NaOH in t-Butanol erhält man daraus die 2-(Benzoyloxy)-5-[5-(1-tert.-butoxyformamido)valeramido]-benzoesäure, Smp. 133-134 °C.

d) Diese wird mit β -Alaninbenzylester zu N-[2-(Benzoyloxy)-5-[5-(1-tert.-butoxyformamido)valeramido]benzoyl]- β -alaninbenzylester, Smp. 97-99 °C, gekoppelt.

e) Letzterer wird in Methanol mit NaOH verseift zu N-[2-(Benzoyloxy)-5-[5-(1-tert.-butoxyformamido)valeramido]benzoyl]- β -alanin, MS: 514 (51, M+H).

Beispiel 47

Analog Beispiel 16 erhält man aus N-[2-(Benzoyloxy)-5-[5-{[(E/Z)-N,N'-bis(tert.-butoxycarbonyl)guanidino]valeramido]benzoyl]- β -alanin das N-[2-(Benzoyloxy)-5-(5-guanidinoveramido)-benzoyl]- β -alanin, Smp. 242-245 °C.

Das Ausgangsmaterial, MS: 656 (32, M+H), erhält man aus N-[5-(5-Aminoveramido)-2-(benzyloxy)-benzoyl]- β -alanin, (Beispiel 46), und N,N'-Bis(tert.-butoxycarbonyl)-S-methylisothioharnstoff.

Beispiel 48

Analog Beispiel 16 erhält man aus N-[5-[5-{[(E oder Z)-2,3-Bis(tert.-butoxycarbonyl)-guanidino]-valeramido]salicyloyl]- β -alanin das N-[5-(5-Guanidinoveramido)salicyloyl]- β -alanin, Smp. >260 °C, MS: 366 (100, M+H).

Das Ausgangsmaterial, Smp. >250 °C, MS: 566 (28, M+H), erhält man aus N-[2-(Benzoyloxy)-5-[5-{[(E/Z)-N,N'-bis(tert.-butoxycarbonyl)guanidino]valeramido]benzoyl]- β -alanin in Äthanol mit Wasserstoff und Pd/C.

Beispiel 49

- Analog Beispiel 5 erhält man aus N-[α -p-[N-[(Benzyloxy)carbonyl]amidino]benzamido]-m-toluoyl]- β -alaninbenzylester das N-[α -(p-Amidinobenzamido)-m-toluoyl]- β -alanin, Smp 286 ° C.
- Das Ausgangsmaterial, Smp 157 ° C, kann wie folgt hergestellt werden:
- α -(1-tert.-Butoxyformamido)-m-toluylsäure und β -Alaninbenzylester werden zu N-[α -(1-tert.-Butoxyformamido)-m-toluoyl]- β -alaninbenzylester gekoppelt, MS: 413 (4, M + H).
 - Daraus erhält man mit Trifluoressigsäure das N-[α -Amino)-m-toluoyl]- β -alanin-benzylester-trifluoracetat.
 - Letzteres wird zunächst in Methylenchlorid in Gegenwart von gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung mit p-Amidinobenzoylchlorid und anschliessend in Gegenwart von Natriumcarbonatlösung mit Chlorameisensäurebenzylester umgesetzt.

Beispiel 50

- Analog Beispiel 1 erhält man aus N-[α -p-[N-[(Benzyloxy)carbonyl]amidino]benzamido]-p-toluoyl]- β -alaninbenzylester das N-[α -(p-Amidinobenzamido)-p-toluoyl]- β -alanin, Smp. >300 °, MS: 369 (100, M + H).
- Das Ausgangsmaterial, Smp. 188-192 ° C, kann wie folgt hergestellt werden:
- α -(1-tert.-Butoxyformamido)-p-toluylsäure und β -Alaninbenzylester werden zu N-[α -(1-tert.-Butoxyformamido)-p-toluoyl]- β -alaninbenzylester, Smp.113-116 ° C, gekoppelt.
 - Daraus erhält man mit Trifluoressigsäure das N-[α -Amino)-p-toluoyl]- β -alaninbenzylester-trifluoracetat.
 - Letzteres wird zunächst mit p-Amidinobenzoylchlorid und anschliessend mit Chlorameisensäurebenzylester umgesetzt.

Beispiel 51

- 550 mg N-[p-[p-[N,N,N'-Tris(tert.-butoxycarbonyl)-amidino]benzamido]benzoyl]- β -alanin wurden 1 Stunde in 10 ml Trifluoressigsäure gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Wasser gelöst und die Lösung wieder eingedampft. Der verbliebene feste Rückstand wurde in Wasser aufgenommen und die Suspension mit Ammoniak auf pH 8-9 eingestellt. Nach kurzem Rühren wurde das kristalline N-[p-(p-Amidinobenzamido)benzoyl]- β -alanin abgenutscht, mit Wasser gewaschen und getrocknet, Smp. >250 °, MS: 355 (21, M + H).
- Das Ausgangsmaterial kann wie folgt hergestellt werden:
- p-(Amidinobenzoessäuremethylester-hydrochlorid wird in Methylenchlorid und wässrige Natriumcarbonatlösung mit Di-tert.-butyldicarbonat zu p-[N-(tert.-Butoxycarbonyl)amidino]benzoessäuremethylester umgesetzt, Smp. 157 ° C.
 - Daraus erhält man mit Di-tert.-butyldicarbonat und p-Dimethylaminopyridin in Acetonitril den p-[(E/Z)-Tri(tert.-butoxycarbonyl)-amidino] benzoessäuremethylester, Smp. 70-73 ° C.
 - Dieser wird mit methanolischer Natronlauge zu p-[(E/Z)-Tri(tert.-butoxycarbonyl)amidino] benzoessäure, Smp. 157 ° C, verseift.
 - N-(p-Aminobenzamido)- β -alanin wird mit Benzylalkohol und p-Toluolsulfonsäure zu N-(p-Aminobenzamido)- β -alaninbenzylester umgesetzt, Smp. 96-97 ° C.
 - Letzterer wird mit p-[(E/Z)-Tri(tert.-butoxycarbonyl)amidino]benzoessäure zu N-[p-[p-[N,N,N'-Tris(tert.-butoxycarbonyl)amidino] benzamido]benzoyl]- β -alaninbenzylester gekoppelt, Smp. 164-165 ° C.
 - Durch katalytische Hydrierung erhält man daraus das N-[p-[p-[N,N,N'-Tris(tert.-butoxycarbonyl)-amidino] benzamido]benzoyl]- β -alanin, Smp. >160 °, (Zers.).

Beispiel 52

Analog Beispiel 5 erhält man nach 48 Stunden aus N-[m-[2-[p-[1-(Benzyloxy)formamido]formimidoyl]-

phenyl] acetamido]benzoyl]- β -alaninbenzylester das N-[m-[2-(p-Amidinophenyl)acetamido]benzoyl]- β -alanin, Smp. 270° C (Zers.), als Hydrat (1:1).

Das Ausgangsmaterial, Smp. 167° C, kann wie folgt hergestellt werden:

- a) p-Cyanophenyllessigsäure und N-(m-Aminobenzoyl)- β -alaninbenzylester-trifluoracetat werden zu N-[m-[2-(p-Cyanophenyl)acetamido]benzoyl]- β -alaninbenzylester gekoppelt, Smp. 98-99° C.
- b) Dieser wird mit Schwefelwasserstoff und Triäthylamin in Pyridin in den N-[m-[2-(p-(Thiocarbamoylphenyl)acetamido]benzoyl]- β -alaninbenzylester übergeführt, Smp. 163° C (Zers.).
- c) Letzteres wird mit Methyljodid in Aceton, anschließend mit Ammoniumacetat in Methanol und schliesslich mit Chlorameisensäurebenzylester in Essigester und gesättigter Natriumcarbonatlösung umgesetzt.

Beispiel 53

Analog Beispiel 5 erhält man aus N-[m-[3-[1-[(Benzoyloxy)carbonyl]-4-piperidinyl]-propionamido]benzoyl]- β -alaninbenzylester das N-[m-[3-(4-Piperidinyl)propionamido]benzoyl]- β -alanin, Smp. 163° C (MeOH), als Solvat mit MeOH (4:3).

Das Ausgangsmaterial, MS: 572 (11, M+H), erhält man durch Kopplung von 1-[(Benzoyloxy)carbonyl]-4-piperidinpropionsäure mit N-(m-Aminobenzoyl)- β -alaninbenzylester-tri fluoracetat.

Beispiel 54

Analog Beispiel 16 erhält man in 4 Stunden aus N-[2-(Benzoyloxy)-5-[p-[N-(tert.-butoxycarbonyl)-amidino] benzamido]benzoyl]- β -alanin das N-[5-(p-Amidinobenzamido)-2-(benzyloxy)-benzoyl]- β -alanin, Smp. 215-217° (lyophilisiert), als Hydrat (1:4).

Das Ausgangsmaterial, Smp. >235° C, (Zers.), kann wie folgt hergestellt werden:

- a) 5-Aminosalicylsäure wird in tert.-Butanol und Wasser mit Di-tert.-butyldicarbonat und Triäthylamin zu 5-(1-tert.-butoxyformamido)salicylsäure, Smp. >270°, MS: 253 (8, M), umgesetzt.
- b) Daraus erhält man mit Benzylbromid und Kaliumcarbonat in Aceton den 2-(Benzoyloxy)-5-(1-tert.-butoxyformamido)benzoesäurebenzylester, Smp. 113-115° C.
- c) Dieser wird in methanolischer Natronlauge zur 2-(Benzoyloxy)-5-(1-tert.-butoxyformamido)-benzoesäure verseift, Smp. 136-139° C.
- d) Koppelt man letztere mit β -Alaninmethylester so erhält man N-[2-(Benzoyloxy)-5-(1-tert.-butoxyformamido)benzoyl]- β -alaninmethylester, Smp. 139-141° C.
- e) In Trifluoressigsäure erhält man daraus den N-[5-Amino-2-(benzyloxy)benzoyl]- β -alaninmethylester, Smp. 80-83° C.
- f) Letzterer wird mit p-Amidinobenzoylchlorid und anschließend mit Di-tert.-butyldicarbonat zum N-[2-(Benzoyloxy)-5-[p-[N-(tert.-butoxycarbonyl)amidino] benzamido]benzoyl]- β -alaninmethylester umgesetzt, Smp. >270° (Zers.), MS: 575 (14, M+H).
- g) Verseifung dieses Esters mit Natronlauge in Methanol-THF gibt das Ausgangsmaterial.

Beispiel 55

173 mg N-[4-(Benzoyloxy)-3-[p-[N-(tert.-butoxycarbonyl)amidino] benzamido]benzoyl]- β -alanin werden in 4 ml Ameisensäure 4 Stunden bei 20° gerührt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Wasser suspendiert und mit Ammoniak auf pH 8-9 eingestellt. Nach kurzem Rühren wird abgenutscht, mit Wasser gewaschen und bei 50° im Vakuum getrocknet. Man erhält 136 mg N-[3-[p-Amidinobenzamido]-4-(benzyloxy)benzoyl]- β -alanin, Smp. >250° MS: 461 (41, M+H), als Hydrat (1:1).

Das Ausgangsmaterial, Smp. >190° (Zers.), MS: 561 (29, M+H), kann in Analogie zu der in Beispiel 54 beschriebenen Weise aus 3-Amino-4-hydroxybenzoesäure über folgende Zwischenprodukte hergestellt werden:

- a) 3-(1-tert.-Butoxyformamido)-4-hydroxybenzoesäure, Smp. >185° (Zers.), MS: 197 (40, M-C₄H₉).
- b) 4-(Benzoyloxy)-3-(1-tert.-butoxyformamido) benzoesäurebenzylester, MS: 433 (3, M).

- c) 4-(Benzyloxy)-3-(1-tert.-butoxyformamido)-benzoesäure, Smp. 200-201 ° C.
 d) N-[4-(Benzyloxy)-3-(1-tert.-butoxyformamido)benzoyl]- β -alaninmethylester, MS: 429 (58, M + H).
 e) N-[3-Amino-4-(benzyloxy)benzoyl]- β -alaninmethylester, Smp. 121-122 ° C.
 f) N-[4-(Benzyloxy)-3-[p-[N-(tert.-butoxycarbonyl)amidino]benzamido]benzoyl]- β -alaninmethylester,
 5 Smp. >260 ° C (Zers.), MS: 575 (29, M + H).

Beispiel 56

10

Analog Beispiel 55 erhält man aus N-[3-[p-[N-(tert.-Butoxycarbonyl)amidino]benzamido]-4-hydroxybenzoyl]- β -alanin das N-[3-(p-Amidinobenzamido)-4-hydroxybenzoyl]- β -alanin, Smp. 253-255 (Zers.).

15

Das Ausgangsmaterial erhält man aus N-[4-(Benzyloxy)-3-[p-[N-(tert.-butoxycarbonyl)amidino]benzamido]benzoyl]- β -alaninmethylester durch katal. Hydrierung an Pd/C in Aethanol-DMF 2:1 zu N-[3-[p-[N-(tert.-Butoxycarbonyl)amidino]benzamido]-4-hydroxybenzoyl]- β -alaninmethylester, Smp. >180 ° (Zers.), MS: 485 (78, M + H) und Verseifung des letztgenannten in methanolischer Natronlauge.

20

Beispiel 57

Analog Beispiel 55 erhält man aus N-[5-[p-[N-(tert.-Butoxycarbonyl)amidino]benzamido]salicyloyl]- β -alanin das N-[5-(p-Amidinobenzamido)salicyloyl]- β -alanin, Smp. >260 °, MS: 371 (8, M + H).

25

Das Ausgangsmaterial, Smp. 189-195 (Zers.), erhält man aus N-[2-(Benzyloxy)-5-[p-[N-(tert.-butoxycarbonyl)amidino]benzamido]benzoyl]- β -alaninmethylester durch katal. Hydrierung an Pd/C in DMF zu N-[5-[p-[N-(tert.-Butoxycarbonyl)amidino]benzamido]salicyloyl]- β -alaninmethylester, Smp. 177-179 ° C und Verseifung des letzteren in methanolischer Natronlauge.

30

Beispiel 58

Analog Beispiel 31 erhält man aus N-[m-[3-{1-[(E oder Z)-N,N'-Bis(tert.-butoxycarbonyl)amidino]-4-piperidinyl}propionamido]benzoyl]- β -alanin das N-[m-[3-{1-Amidino-4-piperidinyl}propionamido]benzoyl]- β -alanin-trifluoracetat (2:3), MS: 390 (38, M + H).

35

Das Ausgangsmaterial, Smp. >140 ° C (Zers.), erhält man aus N-[m-[3-{4-Piperidinyl}-propionamido]benzoyl]- β -alanin und N,N'-Bis(tert.-butoxycarbonyl)-S-methylisothioharnstoff.

40

Beispiel 59

Eine Lösung von 3-(tert.-Butoxycarbonyl)-N-[m-[p-[1-(methylthio)-formimidoyl]benzamido]benzoyl]-L-alaninmethylester-hydrojodid in Methanol wird in analoger Weise wie in Beispiel 33 B) h) beschrieben mit Ammoniumacetat umgesetzt. Man erhält in 71% Ausbeute N-[m-(p-Amidinobenzamido)benzoyl]-3-(tert.-butoxycarbonyl)-L-alaninmethylester-hydrojodid in Form eines farblosen Festkörpers, Smp. 118-120 ° C (Aether/Isopropyläther), MS: 489 (M + 1).

45

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt hergestellt werden:

50

a) 4-Cyanobenzoesäure wird analog Beispiel 1 mit 2-Chlor-4,6-dimethoxy-1,3,5-triazin und N-Methylmorpholin aktiviert und anschließend mit 3-Aminobenzoesäure in DMF/CH₂Cl₂ umgesetzt. Man erhält m-(p-Cyanobenzamido)benzoesäure in Form farbloser Kristalle. Ausbeute = 70%, Smp. 267 ° C (Essigester/Acetonitril).

55

b) m-(p-Cyanobenzamido)benzoesäure wird in gleicher Weise wie unter a) beschrieben aktiviert und mit dem p-Toluolsulfonat von H-Asp(OiBu)OMe in DMF bei Raumtemperatur gekoppelt. Man isoliert 3-(tert.-Butoxycarbonyl)-N-[m-(p-Cyanobenzamido)benzoyl]-L-alanin-methylester, Ausbeute: 65%, Smp. 83-84 ° C (Hexan).

c) Das Nitrat von b) wird in analoger Weise wie in Beispiel 33 B) f) beschrieben mit H₂S behandelt,

wobei 3-(tert.-Butoxycarbonyl)-N-[m-(p-(thiocarbamoyl)benzamido) benzoyl]-L-alaninmethylester gewonnen wird. Ausbeute: 93%, Smp. 97-99 °C (Hexan).

d) Die Umsetzung des Thioamids von c) mit Methyljodid erfolgt analog Beispiel 33 B) g). Man erhält 3-(t-Butoxycarbonyl)-N-[m-[p-[1-(methylthio)formimidoyl] benzamido]benzoyl]-L-alaninmethylester-hydrojodid. Ausbeute: 90%, Smp. 167-169 °C (Zers., Aether), MS: 500 (M + 1).

Beispiel 60

Eine Lösung von N-[m-(p-Aminobenzamido)benzoyl]-3-(t-butoxycarbonyl)-L-alaninmethylesterhydrojodid in CH₂Cl₂/Trifluoressigsäure wird 3 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen. Nach Entfernen der Lösungsmittel und Umkristallisation des Rückstandes aus Aethanol/Aether erhält man (S)-3-[m-(p-Aminobenzamido)benzamido]-3-(methoxycarbonyl)propionsäure-trifluoacetat. Ausbeute: 75%, Smp. 132-134 °C (Zersetzung), MS: 413 (M + H).

Beispiel 61

Eine Lösung von N-[m-(p-Aminobenzamido)benzoyl]-3-(t-butoxycarbonyl)-L-alaninmethylesterhydrojodid in Methanol wird mit 1N Natronlauge behandelt. Nach 3 Stunden bei Raumtemperatur neutralisiert man mit 1N Salzsäure. Das ausgefallene Produkt, N-[m-(p-Aminobenzamido)benzoyl]-3-(tert.-butoxycarbonyl)-L-alanin wird abgenutscht und getrocknet. Ausbeute: 75%, Smp. 218-220 °C, MS: 455 (M + H).

Beispiel 62

Aus N-[m-(p-Aminobenzamido)benzoyl]-3-(tert.-butoxycarbonyl)-L-alanin erhält man in analoger Weise wie in Beispiel 60 N-[m-(p-Aminobenzamido)benzoyl]-L-asparagintrifluoacetat (1:2). Ausbeute: 80%, Smp. 107-108 °C (Et₂O, Zers.), MS: 399 (M + 1).

Beispiel 63

Die Ammonolyse von (S)-3-[m-(p-Aminobenzamido)benzamido]-3-(methoxycarbonyl)propionsäure in NH₃/CH₃OH ergibt nach Entfernung der Lösungsmittel (S)-3-[m-(p-Aminobenzamido)benzamido]-3-(aminocarbonyl)propionsäure. Ausbeute: 50%, Smp. 248-249 °C (MeOH, Zers.).

Beispiel 64

Die Kupplung von N-[N-(m-Aminobenzoyl)-3-tert.-butoxycarbonyl]-L-alanyl]-3-phenyl-L-alanin-tert.-butylester mit 1-Amidino-4-piperidincarbonsäure erfolgt analog Beispiel 33 B) a) in Gegenwart von Pyridiniumhydrochlorid. Das nach üblicher Aufarbeitung erhaltene Produkt wird sogleich mit Trifluoressigsäure/CH₂Cl₂ behandelt, wobei man nach Abdampfen der Lösungsmittel und Umkristallisation aus Methanol/Essigester N-[N-{m-(1-Amidino-4-piperidincarboxamid)benzoyl}]-L-α-aspartyl]-3-phenyl-L-alanin-trifluoacetat erhalten wird. Ausbeute: 11%, Smp. 150 °C, MS: 553 (M + H).

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt hergestellt werden:

Durch Kupplung von 3-Aminobenzoessäure mit H-Asp(OtBu)-Phe-OtBu (gewonnen aus der Kondensation von Z-Asp(OtBu)-OH mit H-Phe-OtBu gefolgt von Hydrogenolyse) auf die in Beispiel 59 a) beschriebene Art erhält man N-[N-(m-Aminobenzoyl)-3-(t-butoxycarbonyl)-L-alanyl]-3-phenyl-L-alanin-1-butylester. MS: 512 (M + 1).

Beispiel 65

Analog Beispiel 60 erhält man durch Acidolyse von N-[N-[m-[2-(p-Amidinophenyl)acetamido]benzoyl]-3-(tert.-butoxycarbonyl)-L-alanyl]-3-phenyl-L-alanin-tert.-butylesterhydrojodid (1:1), das Trifluoracetatsalz von N-[N-[m-[2-(p-Amidinophenyl)acetamido]benzoyl]-L-alanyl]-3-phenyl-L-alanin. Ausbeute: 51%, Smp. 180 °C (Essigester/Hexan, Zers.), MS: 560 (M + 1) ⁺.

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt hergestellt werden:

a) Kupplung von N-[N-(m-Aminobenzoyl)-3-t-butoxycarbonyl-L-alanyl]-3-phenyl-L-alanin-tert.-butylester (Beispiel 64) mit 4-Cyanophenyllessigsäure analog Beispiel 33 B) a) ergibt N-[3-(tert.-Butoxycarbonyl)-N-[m-[2-(p-cyanophenyl)acetamido]benzoyl]-L-alanyl]-3-phenyl-L-alanin-tert.-butylester. Ausbeute: 64%, Smp. 90 °C (Essigester/Hexan). MS: 655 (M + 1) ⁺.

b) Durch Thionierung des Produktes von a) gemäss Beispiel 33 B) f) erhält man N-[3-(tert.-Butoxycarbonyl)-N-[m-[2-[p-(thiocarbamoyl)phenyl]acetamido]benzoyl]-L-alanyl]-3-phenyl-L-alanin-tert.-butylester. Ausbeute: 78%, Smp. 99 °C (Essigester/Hexan, Zers.), MS: 689 (M + 1) ⁺.

c) Durch Methylierung des Produktes von b) analog Beispiel 33 B) g) gewinnt man N-[3-(tert.-Butoxycarbonyl)-N-[m-[2-[p-[1-(methylthio)formimidoyl]phenyl]acetamido]benzoyl]-L-alanyl]-3-phenyl-L-alanin-tert.-butylesterhydrojodid. Ausbeute: 77%, Smp. 115 °C (Essigester/Hexan, Zers.), MS: 703 (M + 1) ⁺.

d) Ammonolyse des Produktes von c) analog Beispiel 33 B) h) ergibt N-[N-[m-[2-(p-Amidinophenyl)acetamido]benzoyl]-3-(tert.-butoxycarbonyl)-L-alanyl]-3-phenyl-L-alanin-tert.-butylesterhydrojodid. Ausbeute: 89%, Smp. 125 °C (Essigester/Hexan, Zers.), MS: 672 (M + 1) ⁺.

Beispiel A

Eine Verbindung der Formel I kann man in an sich bekannter Weise als Wirkstoff zur Herstellung von Tabletten folgender Zusammensetzung verwenden:

	pro Tablette
Wirkstoff	200 mg
mikrokristalline Cellulose	155 mg
Maisstärke	25 mg
Talk	25 mg
Hydroxypropylmethylcellulose	20 mg
	425 mg

Beispiel B

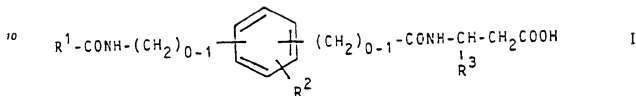
Eine Verbindung der Formel I kann man in an sich bekannter Weise als Wirkstoff zur Herstellung von Kapseln folgender Zusammensetzung verwenden:

	pro Kapsel
Wirkstoff	100,0 mg
Maisstärke	20,0 mg
Milchzucker	95,0 mg
Talk	4,5 mg
Magnesiumstearat	0,5 mg
	220,0 mg

Ansprüche

5

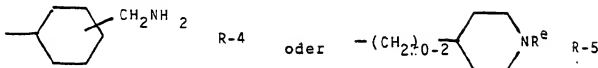
1. Verbindungen der Formel



15

worin R¹ eine Gruppe der Formel-C(H,R^a)-(CH₂)_n-NH-R^b (R-1)-(T)₁ oder o-C₆H₄-CH₂NH-R^c (R-2)-(T)₁ oder o-C₆H₄-(NH)₁ oder o-C(NH)NH₂ (R-3)

20



25

R^a H, NN₂, -NHCOO-C₁₋₄-Alkyl, -NH-Z oder -NHCOCH₂N(Y)-CH₂CH₂NH-Y, und n 1-6 oder, falls R^a H ist, n auch 0 sein kann,

Y H, Boc oder Z;

30

R^b H, Amidino oder -C(NH)-(CH₂)₀₋₃-CH₃;R^c H oder Amidino;T -CH₂-, -CH=CH- oder -C(H,R^d)-CH₂- ist;R^d die gleiche Bedeutung wie R^a hat oder -NHCO-phenyl, -NHCO-phenylen-N₃ oder -NHSO₂-Aryl ist;R^e H oder Amidino;

35

R³ H, -CONH₂, -COR^f, COOR^g oder Aryl;R^f der Rest einer über die Aminogruppe gebundenen α-Aminocarbonsäure oder eines Esters oder Amids davon;R^g H oder nieder-Alkyl;

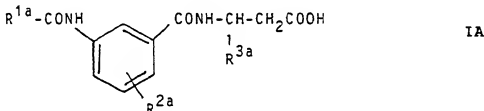
40

R² H, CH₃, OCH₃, NO₂, Halogen, NH₂, NHCO-phenylen-COOH, -NHCO(CH₂)₁₋₄-COOH, OR^h,-CH₂CH₂OR^h, -CH₂CH₂OCH₂CH₂OR^h, oder -CH₂COOR^h; undR^h H oder nieder-Alkyl ist,

sowie Hydrate oder Solvate und physiologisch verwendbare Salze davon.

2. Verbindungen nach Anspruch 1 der Formel

45



50

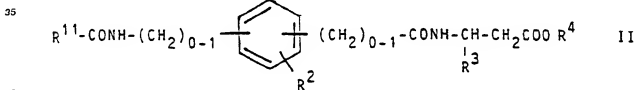
worin R^{1a} eine Gruppe der Formeln R-1, R-2 oder R-3 ist;

55

R^{2a} H, -CH₃, -OCH₃, -NO₂, Halogen, -NH₂, -NHCO-phenylen-COOH oder -NHCO(CH₂)₁₋₄-COOH ist;R^{3a} H, -CONH₂ oder -COR^f;R^f der Rest einer über die Aminogruppe gebundenen α-Aminocarbonsäure ist und R-1, R-2 und R-3 die oben angegebene Bedeutung haben.

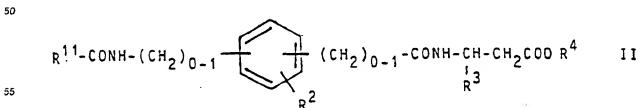
3. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 worin R¹ ein Rest der Formel R-1 mit der in Anspruch 1 angegebenen Bedeutung ist.
4. Verbindungen nach Anspruch 3, worin R¹ (Amino oder Guanidino)-(CH₂)₁₋₇ ist oder worin R¹-CO der Säurerest von Arginin, Ornithin, N²-Boc-Arginin oder N²-Boc-Ornithin ist.
5. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin R¹ ein Rest R-2 mit der in Anspruch 1 angegebenen Bedeutung ist.
6. Verbindungen nach Anspruch 5 worin R¹ α-(Amino oder Guanidino)-(m oder p)-tolyl oder α-Amino-p-tolylmethyl ist.
7. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin R¹ ein Rest R-3 mit der in Anspruch 1 angegebenen Bedeutung ist.
8. Verbindungen nach Anspruch 7 worin R¹-CO 3-(p-Arnidinophenyl)-DL-alanyl oder p-Amidinobenzoyl ist.
9. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin R¹ ein Rest R-4 ist.
10. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin R¹ ein Rest R-5 ist.
11. Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1-10, worin R³ Wasserstoff, Carboxyisobutylidenaminocarbonyl, 2-Carboxyphenylaminocarbonyl oder 1-Carboxy-2-(1-naphthyl)äthylidenaminocarbonyl ist.
12. Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1-11, worin R² H, -CH₃, -OCH₃, NO₂ oder -Cl ist.
13. Die Verbindungen nach Anspruch 3,
- N-[m-(L-Arginylamino)benzoyl]-β-alanin;
 N-[m-(L-Arginylamino)benzoyl]-β-alaninformiat;
 N-[3-(L-Arginylamino)-p-anisoyl]-β-alaninformiat;
 N-[3-(L-Arginylamino)-p-toluoyl]-β-alaninformiat;
- N-[m-(6-Aminohexanamido)benzoyl]-β-alanin;
 N-[m-(β-Alanyl(amino)benzoyl)-β-alanin;
 N-[m-(8-Aminooctanamido)benzoyl]-β-alanin;
 N-[m-(5-Aminovaleramido)benzoyl]-β-alanin;
 N-[m-(6-Guanidinohexanamido)benzoyl]-β-alanin;
- N-[m-(6-Guanidinoctanamido)benzoyl]-β-alanin;
 N-[m-[(N-Amidino-β-alanyl)amino]benzoyl]-β-alanin;
 N-[N-[m-(L-Arginylamino)benzoyl]-L-α-aspartyl]-L-valinacetat;
 N-[3-(6-Aminohexanamido)-5-nitrobenzoyl]-β-alaninformiat;
 N-[5-(6-Aminohexanamido)-2-chlorbenzoyl]-β-alanin;
- N-[5-(β-Alanyl(amino)-2-nitrobenzoyl)-β-alanin;
 N-[3-(6-Guanidinohexanamido)-5-nitrobenzoyl]-β-alanin;
 N-[5-(6-Guanidinohexanamido)-2-chlorbenzoyl]-β-alanin;
 [m-(Boc-Arg-NH)Benzoyl]-Asp-Val;
- N-[m-(7-Aminoheptanamido)benzoyl]-β-alanin;
 N-[m-(5-Guanidinovaleramido)benzoyl]-β-alanin;
 N-[m-(7-Guanidinoheptanamido)benzoyl]-β-alanin;
 N-[m-(4-Guanidinobutyramido)benzoyl]-β-alanin;
 N-[m-(4-Aminobutyramido)benzoyl]-β-alanin;
 N-[m-[(S)-N₂-(t-Butoxycarbonyl)-L-ornithyl]amino]benzoyl]-β-alaninacetat;
- N-[m-(L-Ornithylamino)benzoyl]-β-alaninformiat;
 N-[5-(β-Alanyl(amino)anthraniloyl)-β-alanin-trifluoracetat;
 N-[m-[(N-Amidino)glycyl]amino]benzoyl]-β-alaninformiat;
 N-[m-(L-Lysylamino)benzoyl]-β-alaninformiat;
 DL-N-[m-(5-Aminovaleramido)benzoyl]-3-phenyl-β-alaninformiat;
- N-[3-(5-Aminovaleramido)-4-chlorbenzoyl]-β-alaninformiat;
 N-[3-(5-Aminovaleramido)-p-toluoyl]-β-alanin;
 DL-N-[m-(5-Aminovaleramido)benzoyl]-3-(5-indanyl)-β-alanin-trifluoracetat;
 DL-N-[m-(5-(Guanidinovaleramido)benzoyl)-3-(5-indanyl)-β-alaninformiat;
 N-[5-(5-Aminovaleramido)-2-benzyloxybenzoyl]-β-alanin;
- N-[2-(Benzyloxy)-5-(5-Guanidinovaleramido)benzoyl]-β-alanin;
 N-[5-(5-Guanidinovaleramido)salicyloyl]-β-alanin.
14. Die Verbindungen nach Anspruch 5,
- N-[m-(α-Amino-p-toluamido)benzoyl]-β-alanin;

- N-[m-(α -Guanidino-p-toluamido)benzoyl]- β -alanin;
 N-[m-(α -Amino-m-toluamido)benzoyl]- β -alanin;
 N-[m-(α -Guanidino-m-toluamido)benzoyl]- β -alanin;
 N-[m-[2-(α -Amino-p-toly)acetamido]benzoyl]- β -alanin;
 5. N-[N-[m-[2-(p-Amidinophenyl)acetamido]benzoyl]-L- α -aspartyl]-3-phenyl-L-alanintrifluoracetat;
 N-[[m-(α -Amino-p-toluamido)phenyl]acetyl]- β -alanin.
 15. Die Verbindungen nach Anspruch 7,
 N-[m-[[3-(p-Amidinophenyl)-DL-alanyl]amino]benzoyl]- β -alaninacetat;
 N-[N-[m-[[3-(p-Amidinophenyl)-DL-alanyl]amino]benzoyl]-L- α -aspartyl]-3-(1-L-naphthyl)-L-alanintrifluoracetat;
 10. N-[N-[m-(p-Amidinobenzamido)benzoyl]-L- α -aspartyl]-3-(1-naphthyl)-L-alanintrifluoracetat;
 N-(m-(p-Amidinobenzamido)benzoyl)- β -alanin;
 N-[m-(p-Amidinobenzamido)benzoyl]-3-(tert.-butoxycarbonyl)-L-alaninmethylester-hydrojodid;
 (S)-3-[m-(p-Amidinobenzamido)benzamido]-3-(methoxycarbonyl)propionsäure-trifluoracetat;
 N-[m-(p-Amidinobenzamido)benzoyl]-3-(tert.-butoxycarbonyl)-L-alanin;
 15. N-[m-(p-Amidinobenzamido)benzoyl]-L-asparagintrifluoracetat;
 (S)-3-[m-(p-Amidinobenzamido)benzamido]-3-(aminocarbonyl)propionsäure;
 N-[m-(m-Amidinobenzamido)benzoyl]- β -alanin;
 N-[α -(p-Amidinobenzamido)-m-toluoyl]- β -alanin;
 N-[α -(p-Amidinobenzamido)-p-toluoyl]- β -alanin;
 20. N-[m-[2-(p-Amidinophenyl)acetamido]benzoyl]- β -alanin;
 N-[5-(p-Amidinobenzamido)-2-(benzyloxy)benzoyl]- β -alanin;
 N-[3-(p-Amidinobenzamido)-4-(benzyloxy)benzoyl]- β -alanin;
 N-[3-(p-Amidinobenzamido)-4-hydroxybenzoyl]- β -alanin;
 N-[5-(p-Amidinobenzamido)sallyloyl]- β -alanin;
 25. N-[p-(p-Amidinobenzamido)benzoyl]- β -alanin.
 16. Die Verbindung nach Anspruch 9,
 N-[m-(trans-4-(Aminomethyl)cyclohexancarboxamido)benzoyl]- β -alanin.
 17. Die Verbindungen nach Anspruch 10,
 N-[N-[m-(1-Amidino-4-piperidincarboxamido)benzoyl]-L- α -aspartyl]-3-phenyl-L-alanintrifluoracetat;
 30. N-[m-[3-(4-Piperidinyl)propionamido]benzoyl]- β -alanin;
 N-[m-[3-(1-Amidino-4-piperidinyl)propionamido]benzoyl]- β -alanintrifluoracetat.
 18. Verbindungen der Formel



worin R¹ ein Rest der Formeln R-1, R-2, R-3, R-4 oder R-5 gemäss Definition in Anspruch 1 darstellt, in denen eine gegebenenfalls anwesende Amino-, Amidino- oder Guanidinogruppe in geschützter Form vorliegen kann, R⁴ Wasserstoff oder eine leicht spaltbare Estergruppe ist und R² und R³ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben; und wobei das Molekül mindestens eine leicht spaltbare Estergruppe oder eine geschützte Amino-, Amidino- oder Guanidinogruppe enthält.

19. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I von Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man aus einer Verbindung der Formel



worin R¹ ein Rest der Formeln R-1, R-2, R-3, R-4 oder R-5 gemäss Definition in Anspruch 1 darstellt, in

denen eine gegebenenfalls anwesende Amino-, Amidino- oder Guanidinogruppe in geschützter Form vorliegen kann, R⁴ Wasserstoff oder eine leicht spaltbare Estergruppe ist und R² und R³ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben; und wobei das Molekül mindestens eine leicht spaltbare Estergruppe oder eine geschützte Amino-, Amidino- oder Guanidinogruppe enthält.

- 5 Estergruppe(n) und/oder Amino-, Amidino- oder Guanidinschutzgruppe(n) abspaltet, gewünschtenfalls eine im Rest R¹ enthaltene, reaktionsfähige Gruppe funktionell abwandelt, und gewünschtenfalls eine Verbindung der Formel I in ein physiologisch verträgliches Salz überführt oder ein Salz einer Verbindung der Formel I in die freie Säure oder Base überführt.

20. Die Verbindungen der Formel I von Anspruch 1 zur Anwendung als Heilmittel.

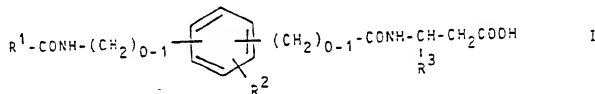
- 10 21. Pharmazeutische Präparate, enthaltend eine Verbindung der Formel I von Anspruch 1 und einen pharmazeutischen Trägerstoff.

22. Verwendung einer Verbindung der Formel I von Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung oder Verhütung von Thrombosen, Hirninfarkt, Herzinfarkt, Arteriosklerose, Entzündungen und Carcinomen.

- 15 Patentansprüche für folgende Vertragsstaaten: GR, ES

1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel

20

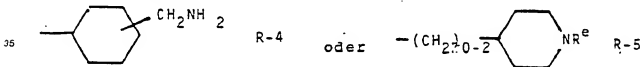


worin R¹ eine Gruppe der Formel

-C(H,R^a)-(CH₂)_n-NH-R^b (R-1)

- 30 -(T)₁ oder 0-C₆H₄-CH₂NH-R^c (R-2)

-(T)₁ oder 0-C₆H₄-(NH)₁ oder 0-C(NH)NH₂ (R-3)



R^a H, NN₂, -NHCOO-C₁₋₄-Alkyl-, -NH-Z oder -NHCOCH₂N(Y)-CH₂CH₂NH-Y, und n 1-6 oder, falls R^a H ist, n auch 0 sein kann,

- 40 Y H, Boc oder Z;

R^b H, Amidino oder -C(NH)-(CH₂)₀₋₃-CH₃;

R^c H oder Amidino;

T -CH₂-, -CH=CH- oder -C(H,R^a)-CH₂- ist;

- 45 R^d die gleiche Bedeutung wie R^a hat oder -NHCO-phenyl-, -NHCO-phenylen-N₃ oder -NHSO₂-Aryl ist;

R^e H oder Amidino;

R³ H, -CONH₂, -COR¹, COOR⁹ oder Alkyl;

R¹ der Rest einer über die Aminogruppe gebundenen α-Aminocarbonsäure oder eines Esters oder Amids davon;

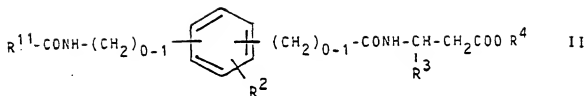
- 50 R⁹ H oder nieder-Alkyl;

R² H, CH₃, OCH₃, NO₂, Halogen, NH₂, NHCO-phenylen-COOH, -NHCO(CH₂)₁₋₄-COOH, ORⁿ, -CH₂CH₂ORⁿ, -CH₂CH₂OCH₂CH₂ORⁿ, oder -CH₂COORⁿ; und

Rⁿ H oder nieder-Alkyl ist,

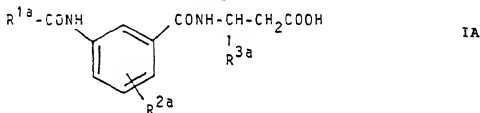
sowie von Hydraten oder Solvaten und physiologisch verwendbaren Salzen davon, dadurch gekennzeichnet, dass man aus einer Verbindung der Formel

55



worin R^{11} ein Rest der Formeln R-1, R-2, R-3, R-4 oder R-5 gemäss obiger Definition darstellt, in denen eine gegebenenfalls anwesende Amino-, Amidino- oder Guanidino-Gruppe in geschützter Form vorliegen kann, R^4 Wasserstoff oder eine leicht spaltbare Estergruppe ist und R^2 und R^3 die weiter oben angegebene Bedeutung haben; und wobei das Molekül mindestens eine leicht spaltbare Estergruppe oder eine geschützte Amino-, Amidino- oder Guanidino-Gruppe enthält,

2. Verfahren nach Anspruch 1 der Formel



worin R^{1a} eine Gruppe der Formeln R-1, R-2 oder R-3 ist;

R^{2a} H, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-NO_2$, Halogen, $-NH_2$, $-NHCO$ -phenylen- $-COOH$ oder $-NHCO(CH_2)_1-4-COOH$ ist;

R^{3a} H, $-CONH_2$ oder $-COR^1$;

R^1 der Rest einer über die Aminogruppe gebundenen α -Aminocarbonsäure ist und R-1, R-2 und R-3 die oben angegebene Bedeutung haben.

3. Verfahren nach Anspruch 1 worin R^1 ein Rest der Formel R-1 mit der in Anspruch 1 angegebenen Bedeutung ist.

4. Verfahren nach Anspruch 3, worin R^1 (Amino oder Guanidino)- $(CH_2)_1-7$ ist oder worin R^1 -CO der Säurerest von Arginin, Ornithin, N^2 -Boc-Arginin oder N^2 -Boc-Ornithin ist.

5. Verfahren nach Anspruch 1, worin R^1 ein Rest R-2 mit der in Anspruch 1 angegebenen Bedeutung ist.

6. Verfahren nach Anspruch 5 worin R^1 α -(Amino oder Guanidino)-(m oder p)-tolyl oder α -Amino-p-tolylimethyl ist.

7. Verfahren nach Anspruch 1, worin R^1 ein Rest R-3 mit der in Anspruch 1 angegebenen Bedeutung ist.

8. Verfahren nach Anspruch 7 worin R^1 -CO 3-(p-Amidinophenyl)-DL-alanyl oder p-Amidinobenzoyl ist.

9. Verfahren nach Anspruch 1, worin R^1 ein Rest R-4 ist.

10. Verfahren nach Anspruch 1, worin R^1 ein Rest R-5 ist.

11. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-10, worin R^3 Wasserstoff, Carboxyisobutylidenaminocarboxyl, 2-Carboxyphenylaminocarboxyl oder 1-Carboxy-2-(1-naphthyl)äthylidenaminocarboxyl ist.

12. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-11, worin R^2 H, $-CH_3$, $-OCH_3$, NO_2 oder $-Cl$ ist.

13. Verfahren nach Anspruch 3, in dem man Verbindungen nach Anspruch 3 aus der Gruppe der folgenden herstellt:

N-[m-(L-Arginylamino)benzoyl]- β -alanin;

N-[m-(L-Arginylamino)benzoyl]- β -alaninformiat;

N-[3-(L-Arginylamino)-p-anisoyl]- β -alaninformiat;

N-[3-(L-Arginylamino)-p-toluoyl]- β -alaninformiat;

N-[m-(6-Aminohexanamido)benzoyl]- β -alanin;

N-[m-(β -Alaninylamino)benzoyl]- β -alanin;

N-[m-(δ -Aminooctanamido)benzoyl]- β -alanin;

- N-[m-(5-Aminovaleramido)benzoyl]- β -alanin;
 N-[m-(6-Guanidinohexanamido)benzoyl]- β -alanin;
 N-[m-(8-Guanidinoctanamido)benzoyl]- β -alanin;
 N-[m-[(N-Amidino- β -alanyl)amino]benzoyl]- β -alanin;
 5 N-[m-[m-(L-Arginylamino)benzoyl]-L- α -aspartyl]-L-valinacetat;
 N-[3-(6-Aminoheptanamido)-5-nitrobenzoyl]- β -alaninformat;
 N-[5-(6-Aminoheptanamido)-2-chlorbenzoyl]- β -alanin;
 N-[5-(β -Alanylamino)-2-nitrobenzoyl]- β -alanin;
 N-[3-(6-Guanidinoheptanamido)-5-nitrobenzoyl]- β -alanin;
 10 N-[5-(6-Guanidinoheptanamido)-2-chlorbenzoyl]- β -alanin;
 [m-(Boc-Arg-NH)Benzoyl]-Asp-Val;
 N-[m-(7-Aminoheptanamido)benzoyl]- β -alanin;
 N-[m-(5-Guanidinovaleramido)benzoyl]- β -alanin;
 N-[m-(7-Guanidinoheptanamido)benzoyl]- β -alanin;
 15 N-[m-(4-Guanidinobutylamido)benzoyl]- β -alanin;
 N-[m-(4-Aminobutylamido)benzoyl]- β -alanin;
 N-[m-[[[S]-N₂-(t-Butoxycarbonyl)-L-ornithyl]amino]benzoyl]- β -alaninacetat;
 N-[m-(L-Ornithylamino)benzoyl]- β -alaninformat;
 N-[5-(β -Alanylaminolanthraniloyl)- β -alanin-trifluoracetat;
 20 N-[m-[(N-Amidinoglycyl)amino]benzoyl]- β -alaninformat;
 N-[m-(L-Lysylamino)benzoyl]- β -alaninformat;
 DL-N-[m-(5-Aminovaleramido)benzoyl]-3-phenyl- β -alaninformat;
 N-[3-(5-Aminovaleramido)-4-chlorbenzoyl]- β -alaninformat;
 N-[3-(5-Aminovaleramido)-p-toluoyl]- β -alanin;
 25 DL-N-[m-(5-Aminovaleramido)benzoyl]-3-(5-indanyl)- β -alanintrifluoracetat;
 DL-N-[m-(5-Guanidinovaleramido)benzoyl]-3-(5-indanyl)- β -alaninformat;
 N-[5-(5-Aminovaleramido)-2-benzoyloxybenzoyl]- β -alanin;
 N-[2-(Benzoyloxy)-5-(5-Guanidinovaleramido)benzoyl]- β -alanin;
 N-[5-(5-Guanidinovaleramido)salicyloyl]- β -alanin.
 30 14. Verfahren nach Anspruch 5, in dem man Verbindungen nach Anspruch 5 aus der Gruppe der folgenden herstellt:
 N-[m-(α -Amino-p-toluamido)benzoyl]- β -alanin;
 N-[m-(α -Guanidino-p-toluamido)benzoyl]- β -alanin;
 N-[m-(α -Amino-m-toluamido)benzoyl]- β -alanin;
 35 N-[m-(α -Guanidino-m-toluamido)benzoyl]- β -alanin;
 N-[m-[2-(α -Amino-p-tolyl)acetamid]benzoyl]- β -alanin;
 N-[N-[m-[2-(p-Amidinophenyl)acetamid]benzoyl]-L- α -aspartyl]-3-phenyl-L-alanintrifluoracetat;
 N-[m-(α -Amino-p-toluamido)phenyl]acetyl]- β -alanin.
 15. Verfahren nach Anspruch 7, in dem man Verbindungen nach Anspruch 7 aus der Gruppe der folgenden herstellt:
 40 N-[m-[[3-(p-Amidinophenyl)-DL-alanyl]amino]benzoyl]- β -alaninacetat;
 N-[N-[m-[[3-(p-Amidinophenyl)-DL-alanyl]amino]benzoyl]-L- α -aspartyl]-3-(1-naphthyl)-L-alanintrifluoracetat;
 N-[N-[m-(p-Amidinobenzamido)benzoyl]-L- α -aspartyl]-3-(1-naphthyl)-L-alanintrifluoracetat;
 N-[m-(p-Amidinobenzamido)benzoyl]- β -alanin;
 45 N-[m-(p-Amidinobenzamido)benzoyl]-3-(tert.-butoxycarbonyl)-L-alaninmethylester-hydrojodid;
 (S)-3-[m-(p-Amidinobenzamido)benzamido]-3-(methoxycarbonyl)propionsäure-trifluoracetat;
 N-[m-(p-Amidinobenzamido)benzoyl]-3-(tert.-butoxycarbonyl)-L-alanin;
 N-[m-(p-Amidinobenzamido)benzoyl]-L-asparagintrifluoracetat;
 (S)-3-[m-(p-Amidinobenzamido)benzamido]-3-(aminocarbonyl)propionsäure;
 50 N-[m-(m-Amidinobenzamido)benzoyl]- β -alanin;
 N-[α -(p-Amidinobenzamido)-m-toluoyl]- β -alanin;
 N-[α -(p-Amidinobenzamido)-p-toluoyl]- β -alanin;
 N-[m-[2-(p-Amidinophenyl)acetamid]benzoyl]- β -alanin;
 N-[5-(p-Amidinobenzamido)-2-(benzoyloxy)benzoyl]- β -alanin;
 55 N-[3-(p-Amidinobenzamido)-4-(benzoyloxy)benzoyl]- β -alanin;
 N-[3-(p-Amidinobenzamido)-4-hydroxybenzoyl]- β -alanin;
 N-[5-(p-Amidinobenzamido)salicyloyl]- β -alanin;
 N-[p-(p-Amidinobenzamido)benzoyl]- β -alanin.

16. Verfahren nach Anspruch 9, in dem man das N-[m-(trans-4-(Aminomethyl)cyclohexancarboxamido)benzoyl]- β -alanin herstellt.

17. Verfahren nach Anspruch 10, in dem man Verbindungen nach Anspruch 10 aus der Gruppe der folgenden herstellt:

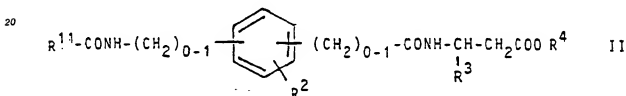
- 5 N-(N-[m-(1-Amidino-4-piperidincarboxamido)benzoyl]-L- α -aspartyl)-3-phenyl-L-alanintrifluoracetat;
 N-[m-(3-(4-Piperidinyl)propionamido)benzoyl]- β -alanin;
 N-[m-[3-(1-Amidino-4-piperidinyl)propionamido]benzoyl]- β -alanintrifluoracetat.

18. Verfahren nach Anspruch 1, worin man eine Estergruppe mit einer Base verseift, einen Benzylester durch katalytische Hydrierung spaltet, eine geschützte Aminogruppe mit einer Säure bei einer Temperatur
 10 bis zu 40° C spaltet.

19. Verfahren zur Herstellung von pharmazeutischen Präparaten, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 oder ein physiologisch verträgliches Salz davon in eine galenische Darreichungsform bringt.

20. Verwendung einer Verbindung der Formel I von Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln zur
 15 Behandlung oder Verhütung von Thrombosen, Hirninfarkt, Herzinfarkt, Arteriosklerose, Entzündungen und Carcinomen.

21. Verbindungen der Formel



- 30 worin R¹ ein Rest der Formeln R-1, R-2, R-3, R-4 oder R-5 gemäss Definition in Anspruch 1 darstellt, in denen eine gegebenenfalls anwesende Amino-, Amidino- oder Guanidinogruppe in geschützter Form vorliegen kann, R⁴ Wasserstoff oder eine leicht spaltbare Estergruppe ist und R² und R³ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben; und wobei das Molekül mindestens eine leicht spaltbare Estergruppe oder eine geschützte Amino-, Amidino- oder Guanidinogruppe enthält.
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



Veröffentlichungsnummer: **0 372 486 A3**

12

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

21 Anmeldenummer: 89122396.8

51 Int. Cl.5: **C07C 279/14, A61K 31/195, C07C 237/42, C07K 5/06, C07C 257/18, C07D 211/62, A61K 31/445**

22 Anmeldetag: 05.12.89

30 Priorität: 08.12.88 CH 4543/88
11.10.89 CH 3703/89

43 Veröffentlichungstag der Anmeldung:
13.06.90 Patentblatt 90/24

64 Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE

86 Veröffentlichungstag des später veröffentlichten
Recherchenberichts: 12.06.91 Patentblatt 91/24

71 Anmelder: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG
Postfach 3255
CH-4002 Basel(CH)

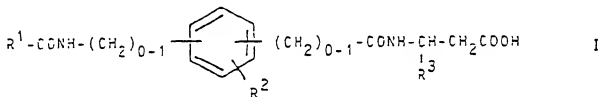
72 Erfinder: Alig, Leo, Dr.
Liebrütistrasse 32

CH-4303 Kaiseraugst(CH)
Erfinder: Edenhofer, Albrecht, Dr.
Rudolf Wackernagelstrasse 35
CH-4125 Riehen(CH)
Erfinder: Müller, Marcel, Dr.
Quellenweg 10
CH-4402 Frenkendorf(CH)
Erfinder: Trzeciak, Arnold
Talstrasse 54
W-7860 Schopfheim(DE)
Erfinder: Weller, Thomas, Dr.
Riehnring 71
CH-4058 Basel(CH)

26 Vertreter: Lederer, Franz, Dr. et al
Lederer, Keller & Riederer Patentanwälte
Lucile-Grahn-Strasse 22
W-8000 München 80(DE)

54 Neue Benzoesäure- und Phenylelessigsäurederivate, ihre Herstellung und Verwendung als Heilmittel.

57 Die Verbindungen der Formel



worin R¹, R² und R³ die in der Beschreibung angegebene Bedeutung haben, können als Heilmittel zur Therapie und Prophylaxe von Erkrankungen wie Thrombose, Hirn- oder Herzinfarkt, Entzündungen und Arteriosklerose sowie zur Behandlung von Tumoren verwendet werden.

EP 0 372 486 A3



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER TEILRECHERCHENBERICHT,
der nach Regel 45 des Europäischen Patent-
Übereinkommens für das weitere Verfahren als
europäischer Recherchenbericht gilt

Nummer der Anmeldung

EP 89 12 2396

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl. 4)
A	THROMBOSIS AND HAEMOSTASIS, Band 56, Nr. 2, 21. Oktober 1986, Seiten 155-159, F.K. Schattauer Verlag GmbH, Stuttgart, DE; H.-J. KOLDE et al.: "New chromogenic substrates for thrombin with increased specificity"	1	C 07 C 279/14 A 61 K 31/195 C 07 C 237/42 C 07 K 5/06 C 07 C 257/18 C 07 D 211/62 A 61 K 31/445
	* Zusammenfassung; Seite 157 *	1-22	
	--		
A	EP-A-0 271 099 (HOECHST A.G.)		
	* Patentansprüche *	1-22	
	--		
A,D	DE-A-3 700 166 (INNOFINANCE ALTAIÁNOS INNOVÁCIÓS PENZINTEZET)		
	* Patentansprüche *	1-22	

			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl. 4)
			C 07 C 279/00 C 07 C 237/00 C 07 C 257/00 C 07 D 211/00 C 07 K 5/00 A 61 K 31/00
UNVOLLSTÄNDIGE RECHERCHE			
Nach Auffassung der Recherchenabteilung entspricht die vorliegende europäische Patentanmeldung den Vorschriften des Europäischen Patentübereinkommens so wenig, daß es nicht möglich ist, auf der Grundlage einiger Patentansprüche sinnvolle Ermittlungen über den Stand der Technik durchzuführen.			
Vollständig recherchierte Patentansprüche: 2,13-17			
Unvollständig recherchierte Patentansprüche: 1,3-12,18-22			
Nicht recherchierte Patentansprüche:			
Grund für die Beschränkung der Recherche:			
Die zu grosse Anzahl von Variablen in Anspruch 1 (und abhängende Ansprüche) erlaubt keine ökonomisch zu vertretende Recherche (Richtlinien für die Prüfung in EPA, Teil B, Kapitel III, Absatz 3.6; 3.7). Deshalb ist die Recherche auf die Beispiele basiert.			
Rechenort		Abschlußdatum der Recherche	Prüfer
DEN HAAG		05-03-1991	SANCHEZ GARCIA
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN			
X: von besonderer Bedeutung allein betrachtet			
Y: von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie			
A: technologischer Hintergrund			
O: nichtschriftliche Offenbarung			
P: Zwischenliteratur			
T: der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze			
E: älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist			
D: in der Anmeldung angeführtes Dokument			
L: aus andern Gründen angeführtes Dokument			
Δ: Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument			

EP-A Form 1503.1 08/82